

UNIVERSITE DE CAEN
FACULTE DE MEDECINE

Année 1972

N° 68

THESE POUR LE
DOCTORAT EN MEDECINE
(Diplôme d'Etat)

par

Luc JEANNE

Né le 30 mai 1941 à VILLEDIEU (Manche)

Présentée et soutenue publiquement le

4 MAI 1972

A PROPOS DE LA TOXOPLASMOSE GANGLIONNAIRE ACQUISE
DIFFICULTES ET INCERTITUDES DU DIAGNOSTIC

Présentation de 18 observations
et revue de la littérature

Président : M. R. VILLEY, Professeur

EDITIONS MEDICALES



ET UNIVERSITAIRES

40, rue Pascal - PARIS XIIIe

Année 1972

N°

THESE POUR LE
DOCTORAT EN MEDECINE
(Diplôme d'Etat)

par

Luc JEANNE

Né le 30 mai 1941 à VILLEDIEU (Manche)

Présentée et soutenue publiquement le

A PROPOS DE LA TOXOPLASMOSE GANGLIONNAIRE ACQUISE
DIFFICULTES ET INCERTITUDES DU DIAGNOSTIC
Présentation de 18 observations
et revue de la littérature

Président : M. R. VILLEY, Professeur



Université de CAEN

FACULTE DE MEDECINE

PROFESSEURS

MM. N...	Clinique obstétricale
FOUCAULT	Pathologie expérimentale
GUIBE	Clinique chirurgicale A
GUIHARD	Pédiatrie
LACROIX	Clinique et pathologie chirurgicales B
LEMAIRE	Physiologie
LEMENAGER	Séméiologie
LHIRONDEL	Clinique médicale infantile
OLIVIER	Clinique médicale B
PHELINE	Anatomie
N...	Clinique médicale A
POULAIN	Médecine opératoire
SAVINI	Pharmacologie
VALLA	Médecine générale et thérapeutique
VILLEY	Clinique médicale C

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM. BRION	Psychiâtrie
FABRE	Physiologie
IZARD	Histologie et embryologie
MOREL	Bactériologie, virologie
MORIN	Neurologie
POILPRE	Psychiâtrie

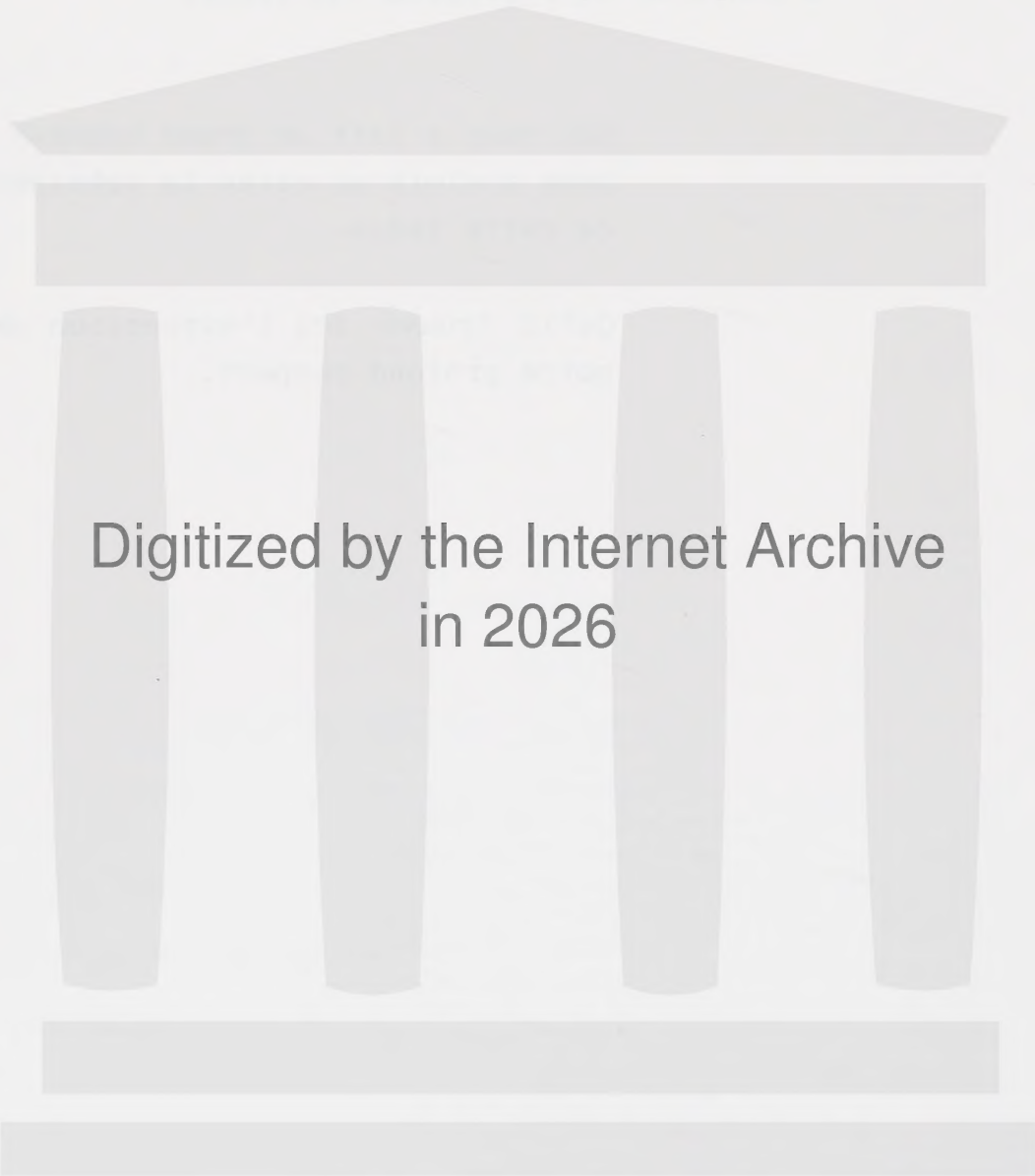
MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

MM. BAZIN	Thérapeutique, réanimation médicale
BEUVE-MERY	Médecine interne
DAVERNE	Electro-radiologie
DESCHAMPS	Dermatologie
DROSDOWSKY	Biochimie médicale
EVARD	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
FERNANDEZ	Physique médicale
GAUBERTI	Médecine préventive et santé publique, hygiène
GIGNOUX	Chirurgie générale
LECHEVALIER	Neurologie
LEVY	Gynécologie et obstétrique
LOYAU	Rhumatologie
MOULIN	Pharmacologie
QUESNEL	Anesthésiologie
ROUSSELOT	Anatomie pathologique
THERET	Histologie et embryologie
THOMAS	Immunologie, hématologie
VENEZIA	Pédiatrie
ABBATUCCI	Radiologie (Maître de conférences associé)

A Monsieur le Professeur R. VILLEY

Qui nous a fait le grand honneur de
bien vouloir accepter la présidence
de cette thèse.

Qu'il trouve ici l'expression de
notre profond respect.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550819_0015

A Monsieur le Professeur C. MOREL

Qu'il veuille bien trouver ici le
témoignage de notre extrême gratitude.

A Madame le Docteur M. PUJOL, Assistante

Qui m'a conseillé tout au long de
ce travail.

En témoignage de ma profonde
reconnaissance.

A Monsieur le Docteur J. DUPOIRIEUX

Biologiste Chef de Service au
Centre Hospitalier de TROYES

Qui m'a inspiré le sujet de cette
thèse.

Qu'il trouve ici le témoignage de
mes remerciements et de mon amitié
sincère.

A mes parents,

A ma femme,

A ma famille,

A mes amis,

Avec toute mon affection.

A PROPOS DE LA TOXOPLASMOSE GANGLIONNAIRE ACQUISE

DIFFICULTES ET INCERTITUDES DU DIAGNOSTIC

Présentation de 18 observations

et revue de la littérature.

P l a n

Première Partie

INTRODUCTION

HISTORIQUE

RAPPEL CLINIQUE ET THERAPEUTIQUE

METHODES DE DIAGNOSTIC

I. Diagnostic sérologique

II. Recherche directe du parasite

III. Diagnostic histologique

Deuxième Partie: Observations

1. PROBLEMES POSES PAR LE DIAGNOSTIC DE LA TOXOPLASMOSE
GANGLIONNAIRE ACQUISE EN PRATIQUE COURANTE

2. TOXOPLASMOSE ET ADENITES D'UNE AUTRE NATURE

3. TOXOPLASMOSE ET MONONUCLEOSE INFECTIEUSE

4. TOXOPLASMOSE ET MALADIES MALIGNES

Troisième Partie

RESUME

CONCLUSIONS

BIBLIOGRAPHIE

PREMIERE PARTIE

INTRODUCTION

Au cours de deux années d'internat dans les services du Centre Hospitalier de Troyes, notre attention a été attirée par la relative fréquence des cas pour lesquels on pouvait être amené à évoquer le rôle de la toxoplasmose.

A la Maternité, dans le service des Prématurés et des Nourrissons, des formes congénitales, de gravité variable sont découvertes ou soupçonnées périodiquement.

Dans les services d'enfants, les manifestations de la toxoplasmose constituent un sujet d'observation courante, généralement sans gravité.

En médecine d'adultes, par contre, les observations se rapportent à des faits beaucoup moins homogènes et reposent sur des notions souvent incertaines à partir d'une adénopathie plus ou moins bien explorée, et d'une sérologie dont l'interprétation reste difficile.

Bien que l'intérêt de cette question puisse paraître épuisé ou mineur, sauf en ce qui concerne la femme enceinte, nous avons repris un certain nombre de dossiers provenant du C.H. de Troyes et du C.H.U. de Caen, qui nous permettront, après une mise au point sur l'état actuel des moyens de diagnostic concernant la toxoplasmose ganglionnaire, d'évoquer les problèmes posés par l'association chez l'adulte, d'une adénopathie d'origine mal déterminée et d'un taux relativement élevé d'anticorps toxoplasmiques.

HISTORIQUE

C'est en 1908, à l'Institut Pasteur de Tunis, que Nicolle et Manceaux découvrirent fortuitement le parasite chez un petit rongeur du sud tunisien, le *Cténodactylus Gondii*.

En 1923 à Prague, Janku décrivit le premier cas de toxo - plasmosse congénitale.

Mais, c'est en 1939, trente ans après la découverte du toxoplasme, que la notion de foetopathie toxoplasmique a été définitivement établie aux U.S.A. par Wolf, Cowen et Paige (267)

L'isolement, par ces auteurs, du parasite dans le cerveau de nouveau-nés décédés dans un tableau d'encéphalopathie devait permettre à Sabin et Feldman de mettre au point les réactions sérologiques, et en particulier le Dye-Test, en 1948 (232).

Sabin, en 1941, décrivit les formes acquises de l'adulte.

Plus tard, de nombreux auteurs, parmi lesquels nous relevons Siim (qui en 1954 s'appuyait sur 100 observations), Beverley et Beattie en Angleterre, Saxen et coll. en Finlande, Lelong et coll. en France, ont confirmé les manifestations ganglionnaires de la toxoplasmose acquise.

Des recherches plus récentes ont permis de préciser le cycle et l'épidémiologie du toxoplasme, en particulier les travaux de Hutchison et Work publiés en décembre 1969 (149), confirmés par ceux de Dubey et Frenkel en janvier 1970 (91).

Pendant la dernière décade, on a vu la mise au point des tests par immunofluorescence sur les sérums et sur les coupes histologiques, méthodes qui facilitent considérablement le diagnostic de la maladie.

D'importants travaux publiés par Remington en 1966 (223), et Desmonts en 1971 (86), montrent qu'il est désormais possible de réaliser un dépistage précoce par la mise en évidence d'anticorps de type IgM, dont l'ascension suit immédiatement le stade aigu de l'infection.

La toxoplasmose est toujours un sujet d'actualité en raison des graves foetopathies qu'elle entraîne, de la fréquence des formes ganglionnaires acquises et du diagnostic différentiel difficile que parfois elle pose.

RAPPEL CLINIQUE ET THERAPEUTIQUE

La toxoplasmose maladie apparaît sous différentes formes. Elle peut être soit acquise, chez l'enfant ou l'adulte, soit congénitale, conséquence chez le nourrisson de l'infection de la mère pendant la grossesse.

Cliniquement, la toxoplasmose acquise peut se présenter sous les aspects suivants:

Toxoplasmose grave

a) Généralisée, elle est rare, apparaissant chez des sujets présentant diverses affections les affaiblissant: cirrhose du foie, maladie infectieuse, tumeurs malignes, hémopathies. L'on y observe un syndrome infectieux très important avec fièvre, altération de l'état général, asthénie, arthralgies et myalgies.

Parfois, l'on peut rencontrer un rash maculo - papuleux semblable à ce qu'il est possible de voir dans les rickettsioses.

Des signes pulmonaires, myocardiques, hépatiques, encéphalolitiques, peuvent être présents, ou même, prédominer.

Les lésions toxoplasmiques sont, dans ces cas, des découvertes d'autopsie.

b) Encéphalitique, avec des lésions du système nerveux central de type méningo-encéphalitique, les signes cliniques en sont très variables. On trouve très souvent un syndrome infectieux contemporain ou ayant précédé de peu les signes neurologiques et ayant fréquemment coexisté avec des adénopathies.

L'on peut voir somnolence, torpeur, crises convulsives Bravais Jacksonniennes ou généralisées, un coma, ou bien encore un syndrome méningé.

Le L.C.R. est soit normal, soit hyperalbumineux avec réaction cellulaire modérée ou très riche en cellules.

L'E.E.G. est généralement perturbé.

Cette méningo - encéphalomyélite toxoplasmique est très polymorphe, guérit parfois sans séquelles, ou bien évolue vers la mort, ou encore laisse persister un état comitial.

La toxoplasmose est certainement l'une des multiples causes possibles d'encéphalomyélite infectieuse. Mais cliniquement peu caractéristique, sa fréquence est difficile à apprécier.

Toxoplasmose inapparente

Cette forme est vraisemblablement très fréquente, car des enquêtes prospectives ont démontré que neuf Français sur dix ont fait une toxoplasmose avant l'âge de 30 ans, et confirment que l'infection toxoplasmique est presque toujours très bénigne.

Elle serait une cause des formes oculaires de la maladie où la chorio-rétinite longtemps latente se révélerait tardivement par la rupture d'un kyste rétinien.

Toxoplasmose ganglionnaire

Elle est caractérisée par des polyadénopathies qui sont occipitales, jugulo carotidiennes, sus claviculaires, trapéziennes. De taille modérée et atteignant au maximum le volume d'une noix, elles ont une consistance ferme et élastique. Mobiles, sans périadénite, ni adhérence à la peau ou aux plans profonds, elles ne suppurent jamais et ne présentent aucun caractère inflammatoire. Elles durent quelques mois à plus d'un an.

L'on rencontre parfois des adénopathies médiastinales et assez souvent des adénopathies mésentériques qui peuvent être isolées, et la plupart du temps latentes. Il est rare qu'elles soient à l'origine d'un syndrome douloureux obligeant à la laparotomie.

Les signes généraux sont constitués habituellement par une asthénie, une fièvre modérée à 38-39⁰, quand elle existe.

Plus fréquentes sont les manifestations cutanées à type d'exanthème maculo-papuleux transitoire, de rash érythémateux, de fièvre exanthématique à type boutonneux. Le prurit est exceptionnel, l'hépatomégalie rare. Les complications oculaires sont le fait d'exceptions.

L'interrogatoire fait découvrir parfois des céphalées ou des douleurs musculaires.

Les modifications des éléments figurés du sang épargnent généralement les globules rouges. Par contre, les globules blancs sont plus souvent modifiés en quantité. Rarement diminué, lorsqu'il est augmenté, leur nombre ne dépasse qu'exceptionnellement 10.000 leucocytes/mm³.

C'est la formule qui est souvent modifiée montrant une neutropénie et une quantité importante de cellules à cytoplasme basophile, identiques à celles que l'on rencontre dans la mononucléose infectieuse, et dont la proportion voisine 10 % mais peut atteindre 20 à 40 %.

Cette particularité a permis de dire que la toxoplasmose était l'une des étiologies des syndromes mononucléosiques.

Une éosinophilie a été remarquée par de nombreux auteurs. Inconstante, modérée et transitoire, Lelong et coll. (173) en font un signe qui en présence de polyadénopathies doit orienter vers le diagnostic de la toxoplasmose acquise.

Cette élévation des éosinophiles serait néanmoins plus fréquente dans les formes de l'enfant que dans la toxoplasmose de l'adulte.

La lymphocytose est normale ou légèrement élevée. Dans tous les cas, l'aspect des lymphocytes est normal.

L'étude des plaquettes a montré que leur nombre s'inscrit dans les limites du normal.

Une plasmocytose sanguine, toujours très discrète, est possible (Piguet, 213).

Le myélogramme rarement étudié, s'est pratiquement toujours montré normal. Quant à la présence possible de toxoplasmes dans la moelle, elle a été évoquée, mais n'a jamais pu être confirmée.

La vitesse de sédimentation est habituellement normale ou bien légèrement accélérée; elle dépasse rarement 30 mm à la première heure.

Adénopathies torpides

Elles sont le fait des manifestations subaigues de la période secondaire de la toxoplasmose.

Elles surviennent à tout âge, sous forme de "polymicro-adénopathies banales" chez l'enfant ou bien chez l'adulte jeune, entraînant l'inquiétude, conduisant à l'examen anatomopathologique et pouvant poser le diagnostic de sarcome, de réticulose maligne ou de Hodgkin au début, lorsqu'elles n'ont pas d'emblée un aspect d'adénite subaigue banale.

Nous rappellerons seulement que la toxoplasmose acquise peut rarement prendre la forme d'une hépatite interstitielle ou d'une myocardite, cette dernière étant constante dans les formes graves avec douleurs précordiales et signes caractéristiques à l'E.C.G.

La toxoplasmose de la femme enceinte

Elle ne diffère en rien des formes précédentes de la toxoplasmose acquise mais constitue un risque certain pour le fœtus chez lequel elle peut provoquer une maladie congénitale dont les manifestations sont souvent très graves.

Rappel Thérapeutique

Trois produits sont utilisables pour traiter la toxoplasmose:

a) Les Sulfamides, dérivés de la sulfadiazine, sont administrés à la dose de 3 à 4 grammes par 24 heures, en plusieurs prises quotidiennes et pendant trois semaines sous surveillance de l'hémogramme.

b) La Spiramycine, à raison de 2 à 3 grammes par jour pendant trois semaines au moins. Cet antibiotique est très bien toléré et permet de traiter sans risque la femme enceinte.

c) La Pyriméthamine est un anti-paludéen de synthèse, qui est donné à des doses allant de 25 à 50 mg par jour pendant 15 jours.

C'est un médicament toxique pour la moelle qui oblige à la surveillance de l'hémogramme (y compris les plaquettes). Il est responsable de nombreux troubles digestifs (inappétence, nausées, vomissements) et peut réveiller une comitialité latente.

La cortisone a pu être utilisée dans certaines formes graves mais son emploi reste exceptionnel.

L'association pyriméthamine-adiazine en raison de sa toxicité pour le fœtus, ne peut s'employer chez la femme enceinte.

La toxoplasmose ganglionnaire acquise guérit spontanément, dans la majorité des cas. Elle peut ne nécessiter aucun traitement, mais la régression des adénopathies et du syndrome clinique est accélérée par celui-ci et mettrait à l'abri des éventuelles complications oculaires.

BIOLOGIE

LE PARASITE

La toxoplasmose est due à l'activité d'un parasite faisant partie des protozoaires. Examiné à l'état libre, il possède une forme en croissant, de 5 à 8 microns de long sur 2 à 5 microns de large, mais apparaît plus souvent polymorphe, soit semi-lunaire dissymétrique avec une extrémité plus effilée, soit ovoïde, ou encore en larme, avec un noyau granuleux et un cytoplasme basophile. Après coloration par le May-Grünwald-Giemsa, le noyau apparaît en rouge tandis que le protoplasme prend une couleur bleutée.

Le parasite est connu sous deux formes:

1. Forme végétative (ou Trophozoite)

Ces formes végétatives s'observent dans le cytoplasme des cellules endothéliales, des histiocytes des lymphocytes.

Elles ne se multiplient que dans les cellules vivantes, leur mode de division étant une variante de la schizogonie (Jacobs, 152), par bourgeonnement interne de deux cellules filles sur le noyau de la cellule mère. La multiplication rapide de ces deux cellules filles indépendantes entraîne une infection aigue lorsqu'il s'agit d'une souche virulente, ou bien peut aboutir à la formation de petits groupes de cellules parasitaires restant accolées entre elles, apparaissant comme des amas arrondis intra cellulaires.

Ces groupements arrondis s'observent surtout pour des souches peu virulentes. Ils sont à l'origine des kystes de parasites.

Il est possible mais rare d'observer des formes libres extra cellulaires, ce stade du cycle parasitaire étant particulièrement bref.

2. Les formes kystiques

Le kyste parasitaire est constitué par une cellule où le toxoplasme s'est multiplié. Il se présente sous forme d'amas arrondis et bien limités de parasites étroitement accolés.

La membrane dont ils s'entourent serait d'origine parasitaire, ce qui ferait préférer le terme de kyste à celui de "pseudokyste" trop fréquemment employé (Desmonts, 79).

Les kystes sont de dimensions très variables, leur diamètre est habituellement de 15 à 20 microns, mais peut aller jusqu'à 100 microns.

Le nombre de parasites contenus va de quelques dizaines à plusieurs milliers. Les organismes enkystés poursuivent leur multiplication ralentie à l'intérieur de la membrane qui s'oppose à la diffusion des produits antigéniques du moins tant qu'elle est intacte.

Histologiquement, les kystes s'observent en plein tissu sain, et se présentent sous forme arrondie dans le système nerveux, sous forme allongée dans le muscle.

EPIDEMIOLOGIE

Le cycle naturel du toxoplasme était depuis très longtemps un sujet de multiples controverses. On connaissait déjà la transmission congénitale par voie transplacentaire, les contaminations accidentelles lors des manipulations de parasites ou de viscères infectés et le rôle du carnivorisme dans la maladie animale et humaine. Mais on ignorait toujours comment les herbivores et les oiseaux contractent la toxoplasmose.

Hutchison en 1965 (145) avait observé que des chats mangeant des souris infectées émettaient des selles qui restaient virulentes pendant plus d'un an, contradiction flagrante avec ce que l'on connaît sur la grande fragilité du toxoplasme qui, sous forme végétative ou kystique, ne survit pas dans le milieu extérieur et est détruit par les antiseptiques les moins actifs. Hutchison pensa que cette survie résultait d'un hyperparasitisme et que, dans le tube digestif du chat, le toxoplasme serait ingéré par un ascaris (*Toxocara Cati*) et parasiterait ses gonades et son oeuf.

Il serait éliminé avec cet oeuf dans les selles, et partagerait ainsi la résistance de ce dernier dans la nature.

Mais rapidement, on s'aperçut que le chat excréta des formes résistantes de toxoplasme en l'absence d'ascaris, qui furent identifiées par Hutchison et Work, fin 1969 (149) comme étant des oocystes, aboutissant d'une reproduction sexuée. Cette découverte, confirmée par les travaux de Dubey et Frenkel publiés en janvier 1970 (91), permit de préciser le cycle évolutif du toxoplasme.

Celui-ci se divise en trois parties:

1. La reproduction sexuée, qui se passe dans l'intestin du chat. A l'intérieur des cellules épithéliales de l'intestin, il y a division schizogonique puis évolution des schizontes en gamètes qui se conjuguent pour former des oocystes rejetés avec les fécès.

2. Maturation: Sur le sol humide et en présence d'air, les oocystes éliminés dans les matières se transforment en quelques jours en sporocystes. Les sporozoites qu'ils contiennent conservent plus d'un an leur pouvoir infectant en milieu aqueux et plus de trente jours à sec en atmosphère humide.

3. Reproduction asexuée - Hôtes intermédiaires
Chez les mammifères et les oiseaux qui ingèrent les sporocystes l'on voit les sporozoites se transformer en mérozoites qui se développent dans le système réticulo-endothélial par division schizogonique (asexuée).

Les trophozoïtes se disséminent et sont susceptibles de s'enkyster dans les muscles ou le cerveau. Les kystes sont infectieux pour tous les vertébrés homéothermes.

Le cycle sexué n'a pu jusqu'à présent être observé que dans l'intestin grêle du chat. Par contre, le cycle asexué est dénué de toute spécificité parasitaire, tous les homéothermes pouvant servir d'hôte intermédiaire.

Modalités de l'infection

Les chats infectés éliminent des excréments contenant des oocystes. Après maturation, les oiseaux et les rongeurs s'infectent en absorbant des grains tombés sur le sol, souillés de sporocystes. Ces animaux, proies habituelles du chat, permettent la réinfection de celui-ci.

Les herbivores (porc, mouton, boeuf) s'infectent en mangeant de l'herbe contaminée et par les kystes que leur viande contient sont source d'infection pour les carnivores ou l'homme consommant de la viande "saignante".

L'homme peut aussi s'infecter directement au contact du réservoir tellurique en absorbant des sporocystes, ce qui explique la toxoplasmose des végétariens.

D'autre part, l'on connaît depuis longtemps la transmission congénitale par passage transplacentaire de kystes ou de trophozoïtes, responsable de la toxoplasmose foetale.

Pour illustrer l'infection des animaux , nous relevons dans la thèse de Becker (18) que le Dye-Test pratiqué sur 638 animaux montre que 85 % des chats, 81 % des chiens, 79 % des porcs, 50 % des chevaux, et 40 % des bovins examinés avaient une sérologie positive. La majorité de ces animaux avaient un taux voisin du 1/256, ce qui est considéré comme une toxoplasmose latente. Mais 22 animaux avaient une infection floride, les herbivores étant largement moins touchés que les carnivores.

Ces dernières découvertes permettent de comprendre la grande diffusion de cette maladie dans le monde animal et chez l'homme.

METHODES DE DIAGNOSTIC

I. DIAGNOSTIC SEROLOGIQUE

L'étude sérologique est de la plus grande importance pour le diagnostic de la toxoplasmose.

Elle fait appel à un certain nombre d'examens dont le premier en date, mis au point en 1948 par Sabin et Feldman (232) reste le test de référence.

1. Test de Sabin-Feldman (Dye-Test)

Son principe est basé sur le fait que les toxoplasmes perdent leur affinité pour le Bleu de Méthylène lorsqu'ils sont mis en présence d'anticorps anti-toxoplasmes.

En pratique, le test de Sabin-Feldman ou Dye-Test consiste à inactiver le sérum du malade à 56° C. pendant 30 minutes, à lui ajouter un facteur sérique thermolabile nécessaire à la réaction, puis à diluer ce mélange à concentrations décroissantes. Le sérum ainsi préparé est placé en contact de toxoplasmes qui sont ensuite colorés par le Bleu de Méthylène.

La lyse des parasites est objectivée par l'absence de coloration de leur cytoplasme.

Test de Lyse du Toxoplasme

Modifié par Desmonts (81) et sous le nom de test de lyse de toxoplasme (ou en abrégé T.L.T.) il se trouve largement simplifié, puisque l'on n'a plus besoin de colorant et qu'une simple lecture en contraste de phase suffit, les toxoplasmes lysés perdant leur réfringence normale.

Le titre est donné par l'inverse de la dernière dilution pour laquelle 50 % des parasites sont lysés (D.L.:50). Les résultats sont exprimés en unités internationales par référence au sérum étalon de l'O.M.S.

Tous les auteurs s'accordent à l'heure actuelle pour dire que le Dye-Test est spécifique. Sa réalisation est néanmoins délicate et de ce fait réservée à quelques laboratoires très spécialisés. Sa bonne reproductibilité en fait la réaction de référence.

2. Les Tests à l'Immunofluorescence

Le test de l'inhibition de l'immunofluorescence directe utilise un conjugué fluorescent anti-toxoplasmique qui ne peut se fixer sur les parasites si le sérum du malade, mis au préalable au contact avec les toxoplasmes, contient des anticorps spécifiques.

Cette méthode n'est pas employée, car d'une part, elle nécessite la présence d'une grande quantité d'anticorps dans le sérum du malade, et d'autre part, elle est difficile à lire, la positivité étant liée à l'absence de fluorescence de l'antigène.

Le test à l'immunofluorescence indirecte, très utilisé depuis quelques années, met en évidence les mêmes gamma-globulines que le Dye-Test. Spécifique et d'exécution très simple, il donne des résultats comparables à ceux du Dye-Test et du T.L.T.

Il nécessite, soit des toxoplasmes obtenus par passages successifs sur la souris, soit des toxoplasmes cultivés sur cellules HeLa qui, après conservation dans le formol à $+ 4^{\circ}$ C., pendant quelques mois, sont utilisables sous forme lyophilisée (Betz, 27, cité par Pujol et coll., 219).

Certaines préparations lyophilisées du commerce (B. D. Mérieux) peuvent être considérées comme satisfaisantes, ce qui rend la méthode accessible à tous les laboratoires possédant un dispositif de microscopie en ultra-violet ainsi qu'un biologiste compétent.

L'antigène ainsi préparé est mis en contact du sérum suspect, puis d'un conjugué anti-gamma-globulines humaines fluorescent. Le bleu d'Evans employé comme contre-colorant masque la fluorescence propre du parasite. Une lame négative montre des toxoplasmes colorés uniformément en rouge foncé; seule la membrane apparaît fluorescente lorsque la réaction est positive (Ambroise-Thomas et coll., 6, cité par Pujol et coll., 219).

Le test à l'immunofluorescence indirecte est une réaction peu onéreuse et facilement reproductible, fidèle lorsque toutes les précautions que nécessitent les méthodes en fluorescence ont été prises.

3. Autres réactions sérologiques

La réaction de déviation du complément est surtout pratiquée par les auteurs anglosaxons. Elle aurait une meilleure spécificité que le Dye-Test. Positive plus tardivement, elle se négative plus vite. Réalisée avec un antigène sensible, elle donne des résultats analogues à ceux du test de Sabin-Feldman. Mais avec l'antigène moins sensible fréquemment utilisé dans certains laboratoires, elle peut rester négative longtemps et entraîner de nombreuses erreurs diagnostiques par défaut (Couvreur, 62).

Nous citerons encore l'hémagglutination indirecte, où l'antigène parasitaire est fixé sur des hématies tannées, le Rabbit Skin de Sabin, le test de séro-protection de la souris, le test d'agglutination parasitaire de Fulton, méthodes peu utilisés ou abandonnées de nos jours.

Il existe aussi une technique d'agglutination type latex, (commercialisée sous le nom d'Agglutino-Test) de mise en oeuvre facile, et qui semble donner des résultats valables.

Quant à l'Intra-Dermo-Réaction, à la toxoplasmine, elle ne peut permettre de situer la date de l'infection toxoplasmique et son innocuité est discutable (Couvreur, 62). Elle a toutefois permis de grandes enquêtes épidémiologiques.

4. Interprétation

A la suite de colloques réunissant des spécialistes européens (Lyon 26/27 septembre 1969, Genève 1970), un certain nombre de recommandations, visant essentiellement à la prévention de la toxoplasmose congénitale par le dépistage de la maladie chez la femme enceinte, ont pu être formulées.

Deux méthodes sérologiques ont été retenues:

- a) Le test de Sabin et Feldman
- b) L'immunofluorescence

Pour l'une et l'autre de ces méthodes, l'usage d'un sérum positif étalon commun et l'évaluation du titre en unités internationales a été jugé souhaitable pour permettre une exploitation valable des résultats. Cette condition fondamentale doit être soulignée avec insistance. Elle constitue le préalable à toute interprétation des résultats de la sérologie.

En ce qui concerne nos observations, nous tenons à signaler que le laboratoire du Centre Hospitalier de Troyes (Dr. Dupoirieux) utilise dans sa technique d'immunofluorescence indirecte, un sérum étalon titré en unités internationales (O.M.S.) qui lui est fourni aimablement par le Laboratoire de la Toxoplasmose (Dr. Desmonts, Hôpital St. Vincent de Paul, Paris).

Dans chaque série de tests, ce sérum positif de titre connu, est systématiquement incorporé et permet d'obtenir par comparaison avec le titre de positivité des sérums pathologiques, une valeur en unités internationales superposable à celle qui pourrait être fournie par un Dye-Test pratiqué à partir du même étalon.

A plusieurs reprises, des contrôles sur les fractions d'un même échantillon ont été réalisés par le Dr. Desmonts, qui s'est plu à souligner la bonne correspondance des résultats obtenus par les deux laboratoires avec des méthodes cependant différentes.

On reproche en effet très souvent aux laboratoires de sérologie la mauvaise corrélation de leurs résultats, particulièrement pour l'immunofluorescence, méthode très sensible, parfois critiquée pour son manque de reproductibilité, due aux différences des techniques, à l'intervention des facteurs subjectifs de lecture, et surtout à la variation du titre des sérums conservés, malgré la congélation.

Ce manque de reproductibilité, défaut gênant lorsqu'on est amené à comparer des résultats obtenus sur deux prélèvements successifs à trois semaines d'intervalle, ne peut être pallié

que par un étalonnage rigoureux et constant, à l'aide de sérum étalon, une conservation correcte par petites fractions mélangées en parties égales à de la glycérine, et la nécessité de traiter tous les échantillons simultanément dans un même protocole d'examen.

Ce n'est que lorsque toutes ces précautions ont été prises que l'on peut envisager l'interprétation et l'exploitation des résultats.

Dans la toxoplasmose acquise, les anticorps apparaissent en quelques jours. L'ascension de leur titre, tout d'abord rapide, puis lente, dure environ deux mois. A la période initiale, un prélèvement précoce peut montrer un titre faible (inférieur à 100 u.i.) ou douteux (compris entre 100 et 300 u.i.). Dans ce cas, un deuxième prélèvement est nécessaire et doit montrer un titre supérieur à 300 u.i. pour être significatif. L'intervalle idéal entre deux prélèvements est de trois semaines, le contrôle nécessitant l'examen de deux sérums successifs dans la même série.

Le titre reste ensuite à un niveau élevé pendant deux à trois mois, mais cette période stationnaire peut persister un an ou plus, en particulier chez les sujets présentant des polyadénopathies. Les valeurs observées à ce stade sont toujours supérieures au 1/1000e ou, en unités internationales, comprises entre 300 et 2000 u.i./ml.

Puis, l'on assiste à une période de régression pendant laquelle le titre diminue en quelques mois, voire plusieurs années, pour se stabiliser à un taux variable, situé entre le 1/100e et

le 1/200e, mais pouvant chuter jusqu'au 1/10e (ce qui correspond à un taux inférieur à 100 u.i./ml selon la nouvelle nomenclature).

Dans certains cas, toutefois, ce taux résiduel peut être plus élevé (entre 100 et 300 u.i.) et prêter à confusion lors d'une autre maladie.

Il est donc possible de situer grossièrement la date probable d'une infection par le toxoplasme, des taux forts, supérieurs au 1/1000e (ou 300 u.i.) correspondant habituellement à une infection "récente" en général de moins de six mois. Un titre faible (inférieur à 100 u.i.) vérifié deux fois, est en faveur d'une infection assez ancienne.

Un sujet ayant fait une toxoplasmose, garde toute sa vie des réactions positives. Les rechutes sérologiques existent, mais sont rares. Elles peuvent être le fait d'écarts de technique des laboratoires, ou bien être dûes à la libération de kystes en tissu sain.

Il peut s'agir encore de variations anamnestiques du titre au cours d'une autre infection survenant chez un sujet porteur d'une toxoplasmose ancienne.

5. La recherche des Immunoglobulines M spécifiques

Le diagnostic sérologique de la toxoplasmose est limité par le fait que les anticorps mis en évidence par les procédés désormais classiques persistent indéfiniment, ce qui empêche de différencier les anticorps en cours d'apparition d'une infection aiguë et les taux résiduels d'une maladie ancienne.

Les premiers anticorps formés contre le toxoplasme sont des immunoglobulines M. Ils apparaissent dans les premiers jours qui suivent l'infestation pour disparaître dans la plupart des cas vers le cinquième mois.

D'autre part, les IgM ne passant pas la barrière placentaire, leur découverte dans le sérum d'un nouveau-né permet d'affirmer la toxoplasmose congénitale.

Il est apparu que la caractérisation de ces immunoglobulines M spécifiques pouvait être l'une des clefs du diagnostic de la toxoplasmose aiguë.

Plusieurs méthodes permettent de mettre en évidence ces anticorps.

a. Le test de Remington

C'est une immunofluorescence indirecte qui consiste à mettre le sérum suspect en présence d'un antigène, puis à révéler l'anticorps fixé par un conjugué fluorescent anti-immunoglobulines M humaines préparé chez l'animal.

Desmonts et coll. (86) ont récemment publié une étude particulièrement complète qui leur a permis de juger de la valeur de ce test:

Du point de vue technique, et mis à part les difficultés de lecture communes à tous les procédés en Immunofluorescence, la qualité du conjugué fluorescent doit avoir été éprouvée. Il doit être étalonné avec des sérums correspondant à des infections récentes et anciennes pour obtenir une réponse franche.

D'autre part, le test de Remington est limité dans son principe même, parce que, réalisé à partir du sérum entier, la présence éventuelle d'IgG en quantité importante, inhibe la fixation spécifique de l'anticorps IgM.

Du point de vue de son interprétation clinique, les mêmes auteurs ont précisé que ce test n'avait pas une valeur constante: il peut être négatif dans un cas sur dix au cours de la toxoplasmose aiguë, la réponse primaire à IgM pouvant être masquée par la réponse secondaire des IgG. La synthèse des anticorps IgM persistant longtemps chez certains sujets, cette étude a montré que le test était positif par excès dans un cas sur trois, alors que l'infection était ancienne.

On ne peut donc considérer le test de Remington comme une méthode parfaite. Lorsqu'il est positif, il ne signifie pas forcément que l'on se trouve en présence d'une toxoplasmose aiguë. Il permet néanmoins d'attirer l'attention sur des titres faibles du test de lyse et de traiter une femme enceinte dans les meilleures conditions avant même d'attendre le deuxième prélèvement trois semaines plus tard.

b. Autres procédés

Deux autres procédés permettent la séparation préalable des IgM du sérum et sont beaucoup plus fidèles que le test de Remington.

On peut séparer les IgM par passage du sérum sur colonne séphadex G 200. Mais cette méthode donne un isolement incomplet des IgM, car une certaine quantité d'IgG leur reste associée.

La meilleure formule de purification est sans conteste l'ultracentrifugation, mais les importants problèmes matériels qu'elle pose, font qu'en pratique, cette méthode ne peut être utilisée en laboratoire de routine.

Lorsque les IgM ont été ainsi séparés du sérum, il suffit de réaliser une immunofluorescence indirecte pour caractériser leur spécificité.

En conclusion, la mise en évidence des IgM spécifiques, dont l'existence fugace est contemporaine de l'infection aigue, ouvre une importante voie à la recherche.

Si leur présence ne permet pas la certitude, elle évoque une très forte présomption en faveur de la toxoplasmose acquise récente ou de la toxoplasmose congénitale chez le nouveau-né. Elle est aussi d'un intérêt certain pour le diagnostic différentiel des adénopathies d'étiologie douteuse.

II. RECHERCHE DIRECTE

L'isolement du parasite par recherche directe est le seul examen qui, théoriquement apporte la certitude de l'infection toxoplasmique. Or, celui-ci se heurte à des difficultés pratiques considérables: il est possible de découvrir le parasite sur des frottis réalisés par ponction ganglionnaire, sur des empreintes de ganglions ou les coupes obtenues par biopsie. On a pu proposer un prélèvement systématique au niveau des amygdales ou d'un muscle jumeau pour mettre en évidence des formes kystiques (Mandoul, 190).

1. Examen direct

L'examen direct des frottis ou mieux des empreintes ganglionnaires en contraste de phase ou après coloration au M.G.G. permet souvent mais inconstamment de mettre en évidence le parasite.

" Le toxoplasme apparaît sous forme de croissant avec une
" extrémité arrondie et une effilée; de 4 à 7 microns de long,
" sur 2 à 4 microns de large; il comporte un gros noyau avec
" un volumineux amas de chromatine centrale.

" En contraste de phase, il est très réfringent et limité
" par une membrane noire.

" Les kystes sont plus faciles à identifier et plus souvent rencontrés; de 15 à 80 microns de diamètre, sphériques ou ovoides avec un noyau repoussé à la périphérie ou disparu; ils contiennent de très nombreux trophozoïtes" (Terris, 246).

Le microscope électronique, qui ne peut être considéré comme une méthode courante de diagnostic, a permis de photographier des kystes de toxoplasmes, clichés que nous pouvons voir dans le livre de Yoshikata et Lennert "Electron Microscopic Atlas of Lymphnode Cytology and Pathology" (269).

2. Recherche directe en immunofluorescence

La lecture des coupes histologiques à l'aide de procédés à l'immunofluorescence permet une recherche plus facile des parasites.

On utilise soit l'immunofluorescence directe, en imprégnant les coupes de gammaglobulines anti-toxoplasmiques marquées à la fluorescéine, obtenues chez le cobaye, qui se fixent électivement sur les toxoplasmes (méthode bien étudiée par les Japonais; Shioiri - Nakano et coll., 237),

soit, l'immunofluorescence indirecte, où les coupes sont tout d'abord mises en contact avec des immunoglobulines anti-toxoplasmiques non marquées qui se fixent sur les parasites, puis révélées par l'adjonction d'un anti-sérum anti-gammaglobulines marqué.

Plus fidèle que la lecture directe des frottis en contraste de phase ou après coloration par le M.G.G., il n'en est pas moins vrai que la lecture en immunofluorescence a été négative dans des cas où réactions sérologiques, histologie et isolement par inoculation à la souris avaient tous été très positifs (Shioiri - Nakano et coll., 237).

Moretti et coll. (198) considèrent que la mise en évidence du parasite ne saurait constituer une preuve de l'existence d'une toxoplasmose maladie. C'est pourquoi il faut toujours tenir compte du tableau clinique, de la sérologie et de l'immunologie avant de conclure sur la signification de la présence du parasite dans les empreintes.

3. Inoculation à l'animal

L'inoculation à l'animal est un moyen long et coûteux qui, lorsqu'il est positif, permet d'affirmer la présence de toxoplasmes dans le prélèvement.

Quelle que soit la nature du prélèvement, celui-ci est inoculé par voie intra-péritonéale sur des souris blanches.

Dans les cas les plus évidents (souche virulente, parasites abondants) on peut retrouver des parasites dans la sérosité péritonéale dès le troisième ou le quatrième jour et la souris meurt en une semaine environ dans un tableau de péritonite ascitique.

Mais plus souvent, l'animal fait une maladie inapparente, et il faut procéder à des passages en série à partir de sérosité péritonéale, broyat de système nerveux ou de viscères pour obtenir enfin une ascite évidente où il sera possible d'isoler des parasites.

L'examen histologique du cerveau, des viscères, des ganglions lymphatiques et de la sérosité péritonéale des animaux morts permet de découvrir des kystes et plus rarement des formes végétatives de toxoplasmes.

L'évolution peut également être suivie sur la sérologie des animaux inoculés, l'apparition d'anticorps signant l'existence d'une toxoplasmose parfois inapparente.

La nécessité d'entretenir un élevage important d'animaux, les passages successifs, la surveillance sérologique et la certitude que l'on ne peut avoir qu'après plusieurs mois à un an de recherches, font qu'en pratique, peu de laboratoires réalisent cet examen qui ne peut être fait en routine.

III. DIAGNOSTIC HISTOLOGIQUE

1. La ponction ganglionnaire

L'adénogramme après ponction à l'aiguille, est une méthode d'orientation diagnostique utile, bien qu'elle ne permette pas d'affirmer le diagnostic.

Dans de très nombreux cas, l'adénogramme est normal ou ne révèle qu'une réaction inflammatoire non spécifique.

Dans les cas les plus typiques, on se trouve devant une hyperplasie lymphoréticulaire avec augmentation du nombre des lymphocytes, des lymphoblastes normaux et des cellules réticulaires (Piguet, 213).

" Aucun de ces éléments ne peut certes permettre d'affirmer
" le diagnostic, et les aspects rencontrés ne paraissent pas se
" distinguer de ceux de la Mononucléose Infectieuse, mais du
" moins permettent-ils d'orienter les recherches vers ce groupe
" d'affections " (Lelong et coll., 173).

Les cellules réticulaires sont très souvent turgescentes, arrondies et régulières, très basophiles, mais quelquefois très grandes, très jeunes, éventuellement binuclées et présentant d'assez nombreuses figures de mitose géantes, aspect qui pourrait orienter, soit vers une tuberculose (Piguet, 213), soit vers une maladie de Hodgkin ou un réticulosarcome au début (Lemaire, 177).

Il est exceptionnel de rencontrer le toxoplasme, mais la ponction à l'aiguille permet d'isoler le parasite par inoculation du suc ganglionnaire dans le péritoine de la souris.

2. Histologie

La toxoplasmose ganglionnaire peut montrer schématiquement trois aspects histologiques différents:

a.) Un aspect d'adénite subaigue ou chronique non spécifique caractérisé par une tendance à l'homogénéisation structurale avec effacement des follicules, hyperplasie réticulaire, envahissement des sinus par des cellules lympho-monocytaires, sclérose de la capsule et de la région du hile (Verdaguer, 258).

b.) Un tableau histologique qui serait caractéristique, décrit en 1953 par Piringer-Kuschinka et dont nous trouvons description dans le livre de Lennert: " Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Pathologie" (180), passage que nous traduisons ainsi:

" La plupart des toxoplasmoses ganglionnaires montrent le
" tableau histologique de l'adénite lymphatique de Piringer.
" Elle est constituée par une prolifération de cellules
" épithélioïdes groupées en petits îlots disséminés dans la
" pulpe, et aussi parfois, de petits amas secondaires dans la
" capsule.

" Les follicules montrent de grands centres germinatifs
" avec, dans la plupart des cas, de nombreux macrophages
" contenant des débris de noyaux.

" Dans les sinus, surtout les sinus périphériques et les
" sinus intermédiaires pérित्रabéculaires, on remarque une im-
" portante prolifération d'histiocytes jeunes.

" La capsule montre des signes d'inflammation chronique,
" particulièrement à proximité des histiocytoses des sinus de
" la périphérie. Parfois, on trouve des zones de nécrose dans
" la pulpe. "

Depuis, cette description a été complétée par de nombreux auteurs.

La présence des granulations intra cellulaires a été confirmée par Böhm, Keiser, Siim, cités par Piguet (213) , Lennert (180). Elles apparaissent sur les coupes, noires ou très basophiles, généralement arrondies, et ont été identifiées par Keiser comme pouvant être des toxoplasmes modifiés par la préparation, lorsqu'ils ont une forme de faucille, ou par Piguet, comme des produits de dégradation de toxoplasmes.

Pour Lennert (179, 180), il s'agirait plutôt de débris de noyaux. Ces granulations ne seraient pas spécifiques, car plusieurs auteurs les signalent dans un certain nombre d'affections ganglionnaires, notamment la " Maladie des Griffes du Chat".

De nombreux auteurs (Böhm, 35; Lelong et coll., 173; Leng-Levy et coll., 178; Fournier, 111; Gutzu'et coll., 139) soulignent l'importance de la découverte d'histiocytes à cytoplasme acidophile qui leur semble très significative.

La structure du ganglion, habituellement conservée, peut montrer des anomalies diverses: ainsi, l'architecture du ganglion peut avoir disparu (Routier, 230; Duhamel cité par Boisseau et Fontan, 37) et / ou on constate un effacement de l'ordination folliculaire (Lemaire et coll., 177).

Des kystes de toxoplasmes ont été mis en évidence par Jeckeln en 1960, Böhm en 1962 (cités par Piguet, 213) et Lennert (180). Leur découverte néanmoins exceptionnelle, est selon Desmonts et Couvreur (82) " presque un accident qui ne prouve rien de plus que la réalité de l'infection ".

Or, cet aspect s'est trouvé dans une observation de Gutzu et coll. (139) là, où les réactions biologiques s'étaient avérées négatives.

c.) La troisième forme histologique de la toxoplasmose ganglionnaire donne un aspect de pseudo-réticulose histio-monocytaire maligne. Le diagnostic différentiel peut alors être rendu particulièrement difficile, soit avec une réticulose histio-monocytaire, soit avec une maladie de Hodgkin (Routier, 230).

On avait déjà signalé la difficulté du diagnostic avec la tuberculose. La présence fréquente de cellules jeunes possédant de nombreux nucléoles a souvent orienté l'anatomo-pathologiste vers le diagnostic initial de maladie de Bryll-Symmers, d'une hémopathie maligne ou d'un Hodgkin.

En conclusion, on peut estimer que l'examen histologique est insuffisant pour pouvoir affirmer la nature toxoplasmique de l'intumescence ganglionnaire. C'est le diagnostic sérologique associé à la clinique et à l'évolution de la maladie qui apporteront la preuve de la toxoplasmose. L'intérêt de l'examen histologique est justifié par la nécessité d'éliminer formellement une affection maligne.

DEUXIEME PARTIE

PRESENTATION DE QUELQUES CAS D'OBSERVATION COURANTE
DE TOXOPLASMOSE GANGLIONNAIRE ACQUISE (7 Observations)

Rencontrée chez l'enfant ou l'adulte jeune, la toxoplasmose acquise dans sa forme la plus habituelle ne pose guère de problèmes pour le médecin praticien lorsque clinique, sérologie, anatomo - pathologie et évolution coïncident.

En voici quelques exemples:

Observation 1.

L'enfant LAU... Hervé, âgé de 9 ans, a été hospitalisé pour un épisode fébrile à 39, vomissements, douleur de la fosse iliaque droite, et présentait d'autre part des signes cliniques de bronchite asthmatiforme. De nombreuses adénopathies étaient découvertes dans les aires axillaires, cervicales, inguinales.

Le titre des anticorps était, en I.F. de 8000, soit 400 à 800 u.i., au début de son hospitalisation, c'est-à-dire le 5 janvier 1971.

Pratiqué de nouveau le 14.1.71, il donnait encore 8000 en I.F.. La N.F.S. montrait 4,8 millions globules rouges, 6100 globules blancs avec 46 polynucléaires neutrophiles et 30 lymphocytes. Tous les autres examens étaient normaux, en particulier le fond d'oeil.

L'évolution après traitement par la Rovamycine et le Malocide, vit la fonte rapide des adénopathies et la disparition des autres signes cliniques.

Observation 2.

L'enfant LEM... Marie-Line, 9 ans, a été hospitalisée vers la mi-janvier 1971 pour polyadénopathies fébriles apparues une quinzaine de jours plus tôt: adénopathies cervicales droites, sous angulo-maxillaire, sous mentales et quelques ganglions sur la chaîne du trapèze. D'autres adénopathies sont retrouvées dans les aires inguinales.

Le 14.1.71, la N.F.S. montre une formule rouge normale, 6700 g.b., avec une formule inversée comprenant 25 polynucléaires neutrophiles pour 68 lymphocytes et 2 polynucléaires éosinophiles, M.N.I.-test négatif, et un sérodiagnostic de toxoplasmose donnant un taux de 4000 en I.F., soit un titre compris entre 200 et 400 u.i.

Sur l'ensemble de ces signes l'enfant est mise à un traitement associant Adiazine et Rovamycine.

Le 26.1.71, un nouveau taux donne 32000 en I.F., soit un titre compris entre 1600 et 3200 u.i.

A sa sortie, 20 jours plus tard, l'enfant est apyrétique et les adénopathies ont pratiquement toutes disparu.

Observation 3.

Monsieur SPA... Luciano, 38 ans, est hospitalisé pour suspicion de hernie crurale droite étranglée. Les signes généraux sont réduits au minimum: pas de fièvre, seulement une légère asthénie.

Le chirurgien pratique l'excision d'un ganglion de la taille d'une prune. Un clocher thermique suit cette intervention et disparaît en deux jours sous Pénicilline.

L'étude histologique montre " une hyperplasie des centres réticulaires au sein de vastes plages d'éléments lymphoïdes. Par ailleurs, il existe de petits îlots d'histiocytes hypertrophiques parsemant le tissu ganglionnaire et dont les cytoplasmes contiennent de petits corpuscules phagocytés ". Elle conclut " à une adénite subaiguë chronique, virale ou parasitaire."

L'on pratique alors un séro-diagnostic de toxoplasmose qui montre un taux de 4000 I.F., soit un titre compris entre 200 et 400 u.i.

Le malade, sorti avant de connaître les résultats de la sérologie, n'a été ni traité, ni suivi.

Observation 4.

Madame CHA... présentait depuis six mois environ des adénopathies cervicales et axillaires qui ont régressé spontanément.

L'électrophorèse était normale, les sérodiagnostics de tularémie, brucellose et psittacose-lymphoréticulose négatifs. Le sérodiagnostic de toxoplasmose donnait un taux de 2000 en I.F., soit un titre compris entre 100 et 200 u.i.

Commentaire

Les observations 1. et 2. correspondent aux cas les plus fréquemment rencontrés en médecine courante. Le diagnostic de toxoplasmose est peu discutable, confirmé par l'évolution rapidement favorable, spontanément ou sous traitement spécifique.

L'on remarque dans l'observation 2. l'existence d'une importante lymphocytose, signe que de nombreux auteurs ont souvent mentionné et qui a fait classer la toxoplasmose parmi les syndromes mononucléosiques.

L'observation 3. montre une adénopathie de situation atypique. L'examen histologique nous donne par contre un aspect très proche de la description de lymphadénite de Piringer.

Mais l'on sait que ce seul examen est insuffisant pour affirmer la toxoplasmose maladie. Le titre des anticorps relativement élevé, ainsi que les signes cliniques nuls nous font penser que le début de cette maladie est assez ancien et que c'est devant une adénite résiduelle que nous nous trouvions.

Dans le cas de la quatrième observation, la malade n'ayant pas consulté au début de sa maladie, le diagnostic de toxoplasmose ne peut être évoqué que dans le cadre de la plus grande probabilité.

Observation 5.

Madame FRA... Jeannine, âgée de 42 ans, avait présenté lors d'une première hospitalisation fin 1969, un épisode convulsif d'aspect Bravais - Jacksonien et on avait diagnostiqué une spasmophilie d'après les taux sanguins du calcium et l'électromyogramme.

En janvier et février 1971, elle présentait une persistance de nombreux malaises, parmi lesquels, asthénie, sueurs, fébricule à 38, hypertension, lipothymies qui l'obligent à une nouvelle hospitalisation.

L'attention est alors attirée par un petit ganglion rétro mastoïdien et une formule sanguine inversée montrant pour 6500 G.B., 29 polynucléaires neutrophiles, 10 monocytes et 61 lymphocytes, formule confirmée par un deuxième examen, le nombre des G.R. étant normal par ailleurs.

Un certain nombre de sérodiagnostics sont alors pratiqués: et l'on constate une positivité pour la tularémie au 1/320, un test de Paul et Bunnell négatif, lympho-réticulose bénigne d'inoculation-ornithose-psittacose négatif.

Le sérodiagnostic de toxoplasmose est lui positif, et donne un taux de 16000 en I.F., ce qui correspond à un titre compris entre 800 et 1600 u.i.

La ponction ganglionnaire montre un frottis pauvre, à prédominance lymphocytaire d'aspect inflammatoire banal.

Commentaire

En résumé, cette malade présentait un ganglion fébrile, une formule sanguine inversée, riche en lymphocytes, une ponction ganglionnaire montrant un aspect inflammatoire banal ainsi qu'un sérodiagnostic de toxoplasmose à 1600 u.i.

L'ensemble de ces signes donne à penser que c'est bien devant une toxoplasmose maladie que nous nous trouvons, récente, vraisemblablement à la période secondaire.

Il est à regretter que nous n'ayons pu faire un deuxième prélèvement pour confirmer le taux des anticorps trois semaines plus tard.

Par contre, il est particulièrement difficile d'interpréter le sérodiagnostic de tularémie (positif au 1/320), aucune notion de contagé ni de porte d'entrée n'ayant pu être retrouvée.

Observation 6.

Madame DAG... Mariette, 45 ans, a consulté pour des adénopathies occipitales et spinales apparues environ deux mois plus tôt. On notait en même temps la présence, sur la partie supérieure du crâne, d'une petite plaie crouteuse du cuir chevelu; état général bien conservé et en particulier, absence de fièvre et d'asthénie.

La N.F.S. était normale en ce qui concerne les globules rouges et les plaquettes, mais la formule montrait une proportion importante de polynucléaires éosinophiles à 10 %, les autres polynucléaires et les lymphocytes étant normaux par ailleurs.

Les examens sérologiques étaient négatifs en ce qui concerne le test de Paul et Bunnell, positif pour la toxoplasmose avec un taux à 32000 en I.F., soit un titre compris entre 1600 et 3200 u.i.

L'intradermoréaction pour la lymphoréticulose bénigne d'inoculation était positive, alors que l'anamnèse avait précisé l'absence de chats à la maison.

L'adénogramme par ponction d'un ganglion occipital et coloration au May-Grünwald-Giemsa montrait un aspect inflammatoire subaigu avec d'assez nombreux éléments réticulo-histiocytaires hyperbasophiles, de fréquentes images de macrophages avec groupements intra-cytoplasmiques pouvant évoquer des formes végétatives de toxoplasmes.

La réaction de déviation du complément pour le groupe ornithose-psittacose-lymphoréticulose pratiquée un an plus tard avec le sérum conservé au congélateur était négative.

La malade est perdue de vue, mais on apprend que l'affection a régressé spontanément.

Observation 7.

UN CAS TRES PARTICULIER: Madame MAT..., 27 ans, hospitalisée en décembre 1970, a présenté dans les 20 jours qui ont précédé, un syndrome fébrile à 38, associé à une petite douleur du creux axillaire droit.

On découvrait en même temps une petite écorchure du poignet droit, non infectée, et en voie de cicatrisation. La température redevenait normale en quatre jours sous Propiocrine. Puis on assistait à une remontée fébrile alors que l'on voyait apparaître une adénopathie du creux axillaire droit, dure, douloureuse.

La N.F.S. donnait 4,5 millions de G.R. et 10.900 G.B., contenant 79 % de polynucléaires neutrophiles. V.S. à 30/66, I.D.R. tularémie négative.

A son entrée à l'hôpital, on constate une adénopathie axillaire droite, volumineuse, dure, douloureuse, fixe, associée à un fébricule.

L'examen général ne montre aucun autre signe et objective l'absence de splénomégalie et d'hépatomégalie et de toute autre adénopathie.

Hémogramme: G.R. 3,7 M; G.B. 10.200 avec 73 % de polynucléaires neutrophiles, 2 éosinophiles, 12 monocytes et 13 lymphocytes, V.S. très accélérée à 78/107.

La ponction ganglionnaire ramène quelques gouttes d'un liquide purulent à polynucléaires, sans germes tant à l'examen direct qu'à la culture sur les milieux usuels.

Début janvier 1971, intervention chirurgicale sur la région axillaire droite, pour exciser une masse fibro - graisseuse abcédée, très congestive au sein de laquelle on isole un ganglion cru de la grosseur d'une petite noix et dont les examens cyto - logiques et histologiques donnent les résultats suivants:

Empreintes au May-Grünwald-Giemsa:

Aspect inflammatoire subaigu avec d'assez nombreux éléments réticulo-histiocytaires, à cytoplasme souvent hyperbasophile. Présence de macrophages contenant des formations arrondies de taille et de densité variables.

L'examen des appositions ganglionnaires en Immuno - fluorescence indirecte, au moyen d'un sérum riche en anticorps spécifiques, montre de rares mais indiscutables aspects de toxoplasmes.

Etude Anatomo-Pathologique:

Les coupes montrent que le ganglion est remanié par une inflammation subaigue réalisant une importante hypertrophie des centres clairs, tandis que la pulpe lymphoïde est littéralement criblée de petits îlots d'histiocytes hypertrophiques ... qui intéressent également les sinus périphériques. L'inflammation dépasse la capsule ganglionnaire et se répand dans la graisse qui, en certains points montre la présence de plusieurs microabcès remaniés par des hémorragies.

En conclusion, adénite subaigue avec intense péri-adénite réalisant des microabcès dans la graisse.

Aspect qui, pour l'anatomo - pathologiste, serait compatible avec une étiologie parasitaire et en particulier la toxoplasmose qu'il demandait de confirmer par les tests biologiques.

Etude immunologique:

Electrophorèse Alb: 33g, Globulines alpha 1 : 4 g, alpha 2 : 10 g, bêta 9 g, gamma 19 g.

Fixation du complément avec un antigène du groupe ornithose - psittacose - lymphoréticulose positive au 1/40, I.D.R. pour la lymphoréticulose bénigne d'inoculation négative.

Sérodiagnostic de toxoplasmose:

I.F.: 16.000, soit un titre supérieur ou égal à 800 u.i./ml. Dye-Test (Dr. Desmonts) DL 50 / titre supérieur ou égal à 800 u.i./ml.

La malade sort du service à la mi-janvier après avoir reçu un traitement de neuf jours bi-antibiotique, Pyostacine-Keflin.

Revue un mois plus tard, elle est apyrétique, et la cicatrisation en regard de la biopsie ganglionnaire est jugée bonne. Un nouveau bilan immunologique confirme la négativité de l'I.D.R. à la lymphoréticulose bénigne d'inoculation (antigène de Cl. Bernard). Le sérodiagnostic de toxoplasmose donne un taux de 4000 en I.F., soit un titre égal ou supérieur à 200 u.i./ml.

C'est alors que nous parvient une lettre du Dr. Desmonts qui, ayant repris le titrage du premier sérum, ne trouve plus que 350 u.i./ml. Il a par ailleurs, recherché les immunoglobulines et n'a découvert que des IgG et non des IgM.

Il conclut que ce dernier test est un argument important pour penser que l'infection toxoplasmique est ancienne et qu'il s'agit d'une coïncidence entre des anticorps de titre élevé et une maladie ganglionnaire d'une autre étiologie.

Commentaire

Ces sixième et septième observations ont en commun la même notion de porte d'entrée qui peut évoquer aussi bien une adénite banale qu'une maladie d'inoculation spécifique.

Si le cas de Madame DAG... Mariette évoque bien une toxoplasmose à la période secondaire (titre élevé des anticorps, début des signes cliniques environ deux mois avant l'hospitalisation, porte d'entrée possible avec cependant une I.D.R. positive avec l'antigène de la lymphoréticulose bénigne d'inoculation), la septième observation est un peu plus complexe.

En résumé, qu'avons-nous trouvé:

- Un ganglion fébrile.
- Une cytologie ganglionnaire inflammatoire à dominante réticulo-histiocytaire avec phagocytose.
- Une histologie très voisine du tableau de l'adénite de Piringer, mais avec en plus des microabcès dans la capsule, signe qui, en principe, est incompatible avec la toxoplasmose.
- Des toxoplasmes sous forme végétative observés à l'examen des coupes en immunofluorescence indirecte.
- Deux I.D.R. négatives pour la maladie des griffes du chat (test qui serait spécifique et fidèle pendant deux à cinq ans - Encycl.Méd.Chir.)

- Une fixation du complément positive au 1/40 avec un antigène du groupe ornithose-psittacose-lymphoréticulose bénigne d'inoculation que nous pouvons expliquer, soit par une erreur de laboratoire (mais cet examen a été fait par deux laboratoires différents, à deux reprises), soit, comme une réaction croisée avec la toxoplasmose, soit encore due à une maladie intercurrente.
- Un test sérologique en I.F. très positif, confirmé par le test de lyse du Dr. Desmonts, puis infirmé par lui-même quelques semaines plus tard, pour aboutir au chiffre encore élevé de 350 u.i./ml.

Ce titre de 350 u.i./ml est compatible avec une toxoplasmose en évolution, quoique certains taux résiduels puissent être élevés, à moins que l'on ne soit en présence d'une réaction anamnastique.

La présence de toxoplasmes sur les coupes observées en I.F. indirecte a été nettement affirmée, et il serait difficile de considérer cette preuve comme discutable. Enfin l'histologie du ganglion est très évocatrice.

Quant à l'absence d'immunoglobulines de type IgM, nous savons que leur existence est éphémère (2 à 5 mois) et peut être dissimulée par la réponse à IgG (Desmonts, 86).

Aussi c'est dans le cas de cette malade, en faveur du diagnostic de toxoplasmose en évolution que nous sommes enclins à pencher, sans pour autant lui rattacher le processus de suppuration, car ce phénomène n'a jamais été observé au cours de la toxoplasmose.

OBSERVATIONS CONCERNANT L'ASSOCIATION D'UN SERODIAGNOSTIC
DE TOXOPLASMOSE POSITIF A UNE ADENITE D'UNE AUTRE NATURE.
(Présentation de 3 cas).

Observation 8.

Il s'agit de Madame HIV... Hélène, âgée de 74 ans, hospitalisée pour une adénopathie latéro cervicale gauche douloureuse, accompagnée d'un syndrome infectieux avec fièvre à 37,5 - 38,5, et apparue il y a environ deux mois.

L'hémogramme indiquait un nombre de globules rouges normal, 21.600 globules blancs avec un pourcentage de 86 % de polynucléaires neutrophiles. Vitesse de sédimentation à 72/87.

Fond d'oeil, myélogramme, électrophorèse étaient normaux, réactions de Bordet-Wasserman, Paul et Bunnell et intradermo-réaction à l'antigène de la maladie des griffes du chat négatives.

Le sérodiagnostic de toxoplasmose selon la méthode à l'immunofluorescence indirecte montrait à son entrée, le 18.2.70, un taux de 1500, soit un titre compris entre 75 et 150 u.i./ml.

La ponction ganglionnaire ramenait quelques gouttes de liquide purulent.

A l'examen direct, l'on trouvait quelques cellules épithéliales, de nombreux polynucléaires très altérés, ainsi que de très rares lymphocytes. Pas de flore décelable.

Par contre, la culture isolait un staphylocoque blanc.

Pendant son hospitalisation, du 16.2. au 27.2.70, la malade reçut un traitement antibiotique associant le Totapen et la Rovamycine.

Un mois plus tard, un nouveau test sérologique pour la caractérisation des anticorps antitoxoplasmiques montrait, en I.F. un taux de 400, soit un titre égal ou supérieur à 20 u.i./ml.

Observation 9.

Le cas de Madame BRE... Marguerite, est assez voisin de la précédente observation. Cette malade, âgée de 65 ans, hospitalisée le 23.3.70 pour fièvre oscillant autour de 38, une vitesse de sédimentation très accélérée à 76/110, présentait à l'examen des adénopathies latéro cervicales gauches.

Le sérodiagnostic de toxoplasmose donnait, en I.F. un taux de 2000, soit un titre voisin de 200 u.i./ml.

Refait un mois plus tard, il ne donnait plus que 800 I.F., soit un titre égal ou supérieur à 40 u.i./ml.

La biopsie exérèse a précisé qu'il s'agissait de deux ganglions situés derrière la veine jugulaire interne, près du nerf spinal, entourés d'une importante périadénite, et dont le centre caséeux permettait d'isoler le Bacille de Koch.

Cette malade a ensuite été traitée par antibiothérapie spécifique de la tuberculose.

Observation 10.

Madame CHR... Jacqueline, âgée de 47 ans, a été suivie parce qu'elle présentait un ganglion axillaire depuis six mois sans aucun autre signe clinique. La numération formule montrait 4,3 millions de G.R., 5700 G.B., et une formule normale. La vitesse de sédimentation était à 17/40.

Une biopsie exérèse montrait sur les empreintes du ganglion un aspect inflammatoire, et de nombreux groupes de cellules épithéliales ou épithélioïdes d'origine étrangère ainsi que de nombreux éléments hyperbasophiles.

Les coupes histologiques (Dr. G. Duhamel) nous donnaient l'aspect suivant:

" Ganglion parsemé de très nombreux nodules arrondis
" et plus ou moins confluent. Les nodules sont constitués
" de grosses cellules histiocytaïres à cytoplasme spumeux
" et de quelques cellules épithélioïdes. Par endroits, il
" existe une ébauche de nécrose centrale. De loin en loin,
" on observe une rare cellule de Langhans.

" Aspect atypique de tuberculose ganglionnaire pouvant
" correspondre à la lymphadénie tuberculeuse."

L'électrophorèse et l'immuno-électrophorèse étaient
normales. L'intradermo-réaction à la Tuberculine était
fortement positive.

Le dosage des anticorps montrait un taux d'IgG à 10 mg/ml
et un taux d'IgM à 1 mg/ml.

Les sérodiagnostics de la tularémie de la brucellose,
ornithose-psittacose, rickettsiose étaient tous négatifs.

A signaler un test de Paul et Bunnell positif au 1/20,
associé à un M.N.I. test positif. Par ailleurs, le sérodiagnostic
de toxoplasmose, pratiqué à deux reprises, est passé de 1000,
soit 50 à 100 u.i., à 8000, soit un titre compris entre 400 et
800 u.i., quelques mois plus tard.

Commentaire

En ce qui concerne l'observation 8., les titres des
anticorps sont relativement importants lors du premier test,
puis chutent en un mois à un niveau compatible avec une toxo-
plasmose très ancienne.

Ce ganglion suppuré n'est certainement pas celui d'une toxoplasmose. De plus, l'on sait que cette maladie est très rare chez les personnes âgées.

L'hypothèse la plus vraisemblable est celle d'une réaction anamnétique à l'occasion d'une adénite suppurée banale.

Dans le cas relaté dans l'observation 9., nous sommes en présence d'un ganglion tuberculeux. Le titre des anticorps, relativement élevé lors du premier test en immunofluorescence, pourrait probablement s'expliquer par l'action d'un stress (la tuberculose) sur le système réticulo - endo - thélial ayant entraîné une réaction anamnétique.

Pour l'observation 10., il est encore plus difficile de conclure devant ce ganglion axillaire qui présente un aspect histologique permettant de suspecter une tuberculose, associé à une intradermo-réaction à la tuberculine fortement positive.

Cependant, on ne peut manquer d'être troublé par cette ascension des anticorps, jointe à l'aspect histologique du ganglion axillaire, défini comme celui d'une tuberculose atypique que l'on doit rapprocher des descriptions de Lennert (179, 180) " Adénite lymphatique de Piringer", signalant la fréquence des îlots de cellules épithélioïdes avec possibilité de nécrose, et par le fait que les difficultés de diagnostic différentiel avec la tuberculose sont bien connues si la preuve bactériologique ne peut être fournie.

En définitive, ces trois dernières observations, correspondant, l'une à un ganglion suppuré, la deuxième à une tuberculose certaine, la troisième à une adénopathie vraisemblablement tuberculeuse, présentent des taux d'anticorps suffisamment élevés pour qu'au début au moins, l'on ait pu penser se trouver devant une toxoplasmose en évolution. En fait, il s'agit probablement dans ces trois cas de réponses anamnestiques.

DEUX CAS DE MONONUCLEOSE INFECTIEUSE ASSOCIEE
A UN SERODIAGNOSTIC DE TOXOPLASMOSE POSITIF

Observation 11.

La jeune MIL... Claude, âgée de 11 ans, a été hospitalisée dans le service de Pédiatrie pour une fièvre inexpliquée. L'examen mit en évidence une pharyngite avec des adénopathies sous angulo maxillaires.

Le diagnostic fut immédiatement orienté vers une mononucléose infectieuse, le test de Paul et Bunnell étant positif au 1/320ème.

Mais, nous recevions quelques jours plus tard les résultats d'un test de lyse du toxoplasme (pratiqué par le service du Dr. Desmonts) qui donnait une D.L. 50 = 1500 soit un titre de 300 u.i., tandis que l'immunofluorescence pratiquée par notre laboratoire montrait à deux reprises des taux assez voisins: 1/8000ème soit 400 à 800 u.i.

La recherche des IgM anti-toxoplasmes était négative.

Observation 12.

Monsieur CUI... Daniel, 16 ans, fut hospitalisé le 27.8.71 pour un syndrome infectieux, associant fièvre, adénopathies cervicales, céphalées et vomissements.

Dans les jours qui précédaient, il s'était plaint d'une petite angine.

La N.F.S. montrait un nombre de globules rouges normal, 7900 globules blancs, avec 36 % de neutrophiles, 59 % de lymphocytes, 4 % de monocytes.

Le test de Paul et Bunnell, tout d'abord négatif, dans les jours précédant son hospitalisation, devint positif au 1/1280e, le 6.9.71. Parallèlement le M.N.I. était positif.

Au tout début de son hospitalisation un prélèvement pour sérodiagnostic de toxoplasmose avait été pratiqué, et nous revint quelques jours après la sortie du malade, nous donnant un test de lyse moyennement positif (D.L. 50 : 2000, soit un titre d'environ 200 u.i./ml.).

Commentaire

Ces deux observations résument bien le problème posé par l'association d'une mononucléose infectieuse et de réactions

sérologiques positives à la toxoplasmose. Nous retrouvons dans la littérature deux cas analogues (Lelong et coll., 1973).

L'explication avancée par ces auteurs est, que les enfants sont à une période de la vie où il est fréquent de voir se succéder de nombreuses maladies infectieuses. Dans notre premier cas, étant donné que le titre des anticorps anti-toxoplasme est à 300 u.i., que la recherche des IgM est restée négative, et que d'autre part le Paul et Bunnell était fortement positif, il est probable que cette enfant de 11 ans a fait une toxoplasmose inapparente dans le courant de l'année précédente, qui a été suivie d'une mononucléose infectieuse à l'origine de l'hospitalisation.

Notre deuxième observation est peu différente, avec un T.L.T. à 200 u.i. et un Paul et Bunnell très positif, chez un jeune homme de 16 ans.

Dans bien des cas, le Paul et Bunnell peut rester négatif dans une authentique mononucléose. Lorsque pour compliquer les choses, le sérodiagnostic de toxoplasmose est positif, il ne reste que l'étude clinique et hématologique pour différencier ces affections toutes deux responsables d'un syndrome mononucléosique.

En faveur de la toxoplasmose militent l'absence d'atteinte marquée de l'état général, l'absence de splénomégalie, d'angine et de manifestations bucco-pharyngées. La V.S. est habituellement normale, le nombre des leucocytes est normal, le pourcentage des polynucléaires neutrophiles proche des chiffres normaux, et l'éosinophilie modérée très évocatrice d'une toxoplasmose si elle est associée à des cellules mononucléaires (Lelong et coll., 1973).

La mononucléose basophile, parfois très nette, est de fréquence moins grande que dans la mononucléose infectieuse. De plus, la formule sanguine revient rapidement à la normale alors que le syndrome ganglionnaire de la toxoplasmose est moins rapide à disparaître.

Siim estime à 5 %, Beverley à 7 % (cités par Lelong et coll., 173) la fréquence avec laquelle la toxoplasmose explique le syndrome de la mononucléose infectieuse lorsque le test de Paul et Bunnell est négatif.

En conclusion:

Ces deux observations ont attiré notre attention en raison de la positivité simultanée des tests sérologiques de deux maladies à symptomatologie voisine, ce qui nous a permis de retracer brièvement les données de cette association et des problèmes diagnostiques qu'elle pose.

TOXOPLASMOSE ET HEMOPATHIES MALIGNES

(à propos de 6 observations)

Observation 13.

Madame GUE... Alice, âgée de 71 ans, a été hospitalisée en mai 1970 pour de nombreuses adénopathies axillaires droites et gauches ainsi que sus claviculaires. Le diagnostic suspecté par le médecin traitant était une affection pulmonaire d'origine mitotique.

Au début de son hospitalisation, l'examen confirmait la présence des adénopathies, constatait un fébricule autour de 38 et notait une hépatomégalie.

La radio pulmonaire montrait l'existence probable d'un ganglion du groupe inter-bronchique droit. Par ailleurs, la radio d'estomac était normale.

Les N.F.S. montraient une quantité importante d'éosinophiles et ceci à plusieurs examens successifs, des vitesses de sédimentation très accélérées de l'ordre de 40/70.

Un certain nombre de diagnostics sérologiques et d'examens biologiques furent pratiqués, parmi lesquels nous notons une I.D.R. pour la maladie des griffes du chat négative, une réaction de Paul et Bunnell négative, ainsi qu'une recherche de cellules LE négative.

Un premier sérodiagnostic de toxoplasmose nous donne un taux de 2000, soit un titre compris entre 100 et 200 u.i./ml. Il est confirmé quelques jours plus tard par un deuxième examen.

Le myélogramme concluait à une moelle riche, avec hyperplasie myélocytaire et mégacaryocytaire avec éosinophilie.

L'adénogramme par ponction à l'aiguille d'un ganglion axillaire montrait un aspect inflammatoire subaigu, avec discrète éosinophilie, et présence d'éléments hyperbasophiles pouvant évoquer une toxoplasmose, une mononucléose ou une maladie des griffes du chat.

L'examen histologique d'un ganglion cervical concluait à une adénite subaigue avec intense périadénite dont l'aspect histologique peut être en faveur d'une origine virale ou parasitaire. Absence de signes histologiques suspects de malignité et d'inflammation tuberculeuse.

Un troisième sérodiagnostic de toxoplasmose le 26.6., c'est-à-dire environ un mois après les deux premiers, nous donne de nouveau 2000, soit un titre compris entre 100 et 200 u.i./ml.

Mi-juillet, la malade présente une éruption circinée, prurigineuse et purpurique par endroits pour laquelle une biopsie cutanée est faite. C'est à la suite de cette éruption et bien qu'une deuxième biopsie de ganglion axillaire ait de nouveau confirmé un aspect histologique d'adénite subaigue chronique d'origine virale ou parasitaire, et bien qu'il n'y ait pas de preuve anatomo-pathologique, que l'on envisage la possibilité d'une réticulose para-hodgkinienne.

Le Prof. J. Bernard consulté, confirme l'existence d'une hyper-éosinophilie avec discrète hyper-leucocytose. L'adéno-gramme n'est pas caractéristique et le myélogramme ne montre qu'une éosinophilie modérée avec une plasmocytose à 5 % également un peu forte.

La biopsie cutanée pratiquée lors de l'éruption papulo-nodulaire en placards rouges siégeant surtout aux membres, montrait d'importants foyers de capillarites de type lympho-histiocytaire avec turgescence endothéliale oblitérante.

A la suite des résultats de cette biopsie, le test de séro-agglutination pour rickettsia Mooseri était positif au 1/160e et rickettsia Conori au 1/320e, douteux au 1/1280e.

Des tomographies du hile pulmonaire gauche faites fin juin 1970 montraient l'existence d'une ombre ovalaire située à 10,5 cm du plan d'appui dorsal, et s'étendant en avant jusqu'à 13 cm, pouvant correspondre à un gros ganglion du groupe inter-bronchique droit.

Entretemps la malade avait été reprise par sa famille contre avis médical.

Observation 14.

Monsieur HAU... Jacques, 32 ans, fut hospitalisé fin juillet 1971, à la suite de l'apparition d'adénopathies cervicales droites puis gauches, environ deux mois auparavant, puis ayant augmenté progressivement de volume et imposé l'hospitalisation.

L'examen clinique montrait ces très volumineuses adénopathies bilatérales élargissant le cou de façon considérable, non douloureuses, dures fixées à la peau et aux plans profonds. On découvrait par ailleurs une fièvre oscillante autour de 38.

Un tel aspect clinique imposait la biopsie exérèse qui nous répondait réticulo-sarcome ganglionnaire.

Dans le bilan général du début de son hospitalisation, un sérodiagnostic de toxoplasmose fut fait et donnait en I.F. un taux de 4000, soit un titre compris entre 200 et 400 u.i./ml.

Observation 15.

Monsieur HES... Adolphe, hospitalisé en janvier 1969 au Centre Anti-Cancéreux de Caen présentait des polyadénopathies avec un diagnostic clinique de sarcome lymphoblastique.

Les adénopathies étaient apparues un an auparavant, mais l'état général n'avait été atteint que tardivement, sous forme d'asthénie et d'amaigrissement, signes qui avaient amené Monsieur HES... à consulter.

La biopsie ganglionnaire donne alors le diagnostic de lympho-sarcome. Le traitement radiothérapique est commencé. C'est à ce moment qu'un premier sérodiagnostic de toxoplasmose montre en Immunofluorescence un titre de 1600 en I.F.

Trois semaines plus tard, un nouveau sérodiagnostic montre une élévation du titre à 6400 en I.F.

La radiothérapie est alors stoppée, pour mettre le malade à un traitement d'essai par la Rovamycine. Et l'on voit l'état général s'améliorer et les adénopathies régresser.

Une nouvelle biopsie ganglionnaire fait penser à un sarcome ou à une leucémie lymphoïde chronique, mais l'on ne trouve aucun signe de toxoplasmose.

Après un mois de traitement par la Rovamycine, le sérodiagnostic de toxoplasmose donne un titre de 1600.

Le malade sort de l'hôpital un an plus tard, son état général est bon, mais les ganglions persistent.

En mars 1971, soit deux ans après sa première hospitalisation, l'état général est conservé, mais le malade serait traité à Saint-Lô pour leucémie lymphoïde chronique.

Observation 16.

Il s'agit de Madame TIS... Yvonne, âgée de 73 ans, et dont la biopsie des polyadénopathies a permis de faire le diagnostic de maladie de Hodgkin.

Dans l'ensemble du bilan, on découvrait un séro-diagnostic de toxoplasmose à 1280.

Observation 17.

Monsieur L'HER... Bernard, 24 ans, fut hospitalisé en juin 1970 pour polyadénopathies axillaires associées à un syndrome fébrile à 38 - 38,5. La biopsie ganglionnaire confirma une maladie de Hodgkin. Un sérodiagnostic de toxoplasmose donnait un titre de 340 u.i. en Immunofluorescence.

Observation 18.

Monsieur CHO... Marcel, 70 ans, a été hospitalisé pour polyadénopathies cervicales, axillaires et inguinales.

L'électrophorèse mettait en évidence une hyper-gammaglobulinémie à 35 g/l. L'immunoélectrophorèse montrait la présence d'une protéine anormale de type IgM à taux élevé, permettant de faire le diagnostic de maladie de Waldenström.

Le sérodiagnostic de toxoplasmose montrait un titre de 10.000 u.i. en I.F.

Commentaire

En ce qui concerne l'observation 13., l'histoire de cette malade étant incomplète et aucun diagnostic n'ayant pu être posé, il nous est impossible de conclure.

Néanmoins, il est très probable que le diagnostic de maladie de Hodgkin soit le bon.

Que penser alors du sérodiagnostic positif du début:

Les deux premiers tests ont pu faire penser à une toxoplasmose. Mais le titre fixé à 200 u.i. (ce qui est élevé pour un taux résiduel, et pas assez pour une maladie en évolution) et restant le même, trois semaines plus tard, fait penser beaucoup plus à une réaction anamnesticque au décours d'une maladie vraisemblablement maligne et d'évolution lente.

Ce cas rappelle celui rapporté dans l'observation 16., où cette femme de 73 ans traitée pour maladie de Hodgkin, avait aussi des taux relativement élevés d'anticorps anti-toxoplasme.

A ce sujet, il est utile de rappeler qu'il est très rare d'observer des toxoplasmoses chez les sujets très âgés, puisque cette maladie est avant tout l'apanage des jeunes et qu'on estime à 80 % le nombre des femmes séro-converties à l'âge de 20 ans.

Dans l'observation 15., nous sommes confrontés à un problème très curieux où un taux d'anticorps franchement positif et ascendant a pu faire mettre ce malade au traitement spécifique de la toxoplasmose, et ceci avec bénéfice, bien que le diagnostic de maladie maligne ait été affirmé deux fois par les biopsies.

En fait, il semble que chez ce malade, il y ait une maladie maligne d'évolution lente sur laquelle s'est greffée une toxoplasmose ayant pu faire croire à une maladie maligne aigue.

Les autres cas résumés dans les observations 14., 17., 18., et concernant un réticulo-sarcome, une autre maladie de Hodgkin ainsi qu'une maladie de Waldenström, montrent bien la fréquence de l'association maladie maligne et séro-diagnostic de toxoplasmose positif.

Pour expliquer cette coïncidence, nous trouvons dans la littérature un certain nombre d'hypothèses que nous pouvons résumer ainsi (Bentegeat, 24):

1. - Il pourrait s'agir d'une augmentation des anticorps antitoxoplasmiques associée à une augmentation diffuse de tous les types d'immunoglobulines dans le cadre d'une réaction inflammatoire non spécifique.

2. - Cela pourrait être également une conséquence des hyperglobulinémies de certaines réticulopathies, les immunoglobulines gardant la marque anticorps.

3. - On peut imaginer aussi, que la gamma globuline de la maladie de Kahler et de Waldenström porte fortuitement la marque du toxoplasme.

4. - Certaines immunoglobulines en se polymérisant capteraient le complément de façon anormale ce qui pourrait donner de fausses réactions positives en lysant le toxoplasme.

5. - Le titre élevé du T.L.T. serait dû à une réaction anamnétique spécifique consécutive au réveil des parasites enkystés favorisée par la diminution des défenses immunitaires au cours de la réticulopathie.

6. - La dernière hypothèse concerne l'association toujours possible de la maladie maligne avec une infestation récente par le toxoplasme.

En conclusion, il est utile de rappeler qu'il est fréquent de se trouver en présence d'une intrication entre la toxoplasmose et des adénopathies d'origines diverses, et en particulier, les hémopathies malignes.

Ceci implique, qu'il faut penser à demander un séro-diagnostic de toxoplasmose devant des adénopathies même apparemment malignes et le répéter.

Si l'on découvre un titre élevé d'anticorps, de multiples examens tendant à prouver l'existence d'une toxoplasmose latente devront être réalisés: Biopsie avec étude histologique, recherche des parasites à l'examen direct après coloration par le M.G.G., et en immunofluorescence indirecte, inoculation à la souris, recherche des IgM spécifiques par un laboratoire spécialisé.

Il sera alors toujours possible de pratiquer une épreuve thérapeutique spécifique de la toxoplasmose pouvant améliorer de façon notable l'état du patient.

TROISIEME PARTIE

RESUME

Nous avons présenté dans ce travail un certain nombre d'observations qui nous ont permis de retracer les principales difficultés du diagnostic de la toxoplasmose.

Après un rappel des données de la littérature tenant compte des résultats pratiques de la récente connaissance de l'épidémiologie et de la recherche des immunoglobulines M, nous avons exposé dans un premier chapitre plusieurs observations classiques de toxoplasmose présentant néanmoins certaines caractéristiques qu'il nous est apparu intéressant de relever:

C'est ainsi que dans l'observation 2., nous notons l'existence d'une lymphocytose importante, particularité souvent rencontrée et qui a pu faire classer la toxoplasmose dans l'une des étiologies possibles des syndromes mononucléosiques.

Par ailleurs, l'aspect histologique du ganglion inguinal de l'observation 3. nous a semblé très proche du tableau décrit sous le nom de "Lymphadénite de Píringer" qui, pour certains auteurs, est particulièrement évocateur.

Une observation incomplète (4.) ne pose pas beaucoup de problèmes, mais nous l'avons mentionnée, car elle nous paraît résumer les innombrables cas semblables qui parsèment la vie quotidienne du médecin praticien.

Il en est de même avec cette observation 5., où un ganglion fébrile associé à un sérodiagnostic très positif, une formule sanguine inversée et une ponction ganglionnaire d'aspect inflammatoire banal.

Nous avons réuni les observations 6. et 7., car elles ont en commun une même notion de porte d'entrée, un sérodiagnostic de toxoplasmose positif et une relative positivité aux tests de la maladie des griffes du chat (I.D.R. dans le premier cas, fixation du complément dans le deuxième). De plus, dans l'observation 7., l'examen des appositions ganglionnaires en immunofluorescence indirecte a montré l'existence de formes végétatives du parasite.

Mais, si l'histologie est très proche du tableau typique de la "Lymphadénite de Píringer", on ne peut néanmoins rattacher le processus de suppuration observé à la toxoplasmose. En outre ces deux cas permettent d'évoquer le rôle du chat dans la transmission de la toxoplasmose et de la lymphoréticulose bénigne d'inoculation.

Dans un deuxième chapitre, nous avons résumé les difficultés posées par la recherche de l'étiologie des adénopathies associées à des réactions anamnestiques.

C'est ainsi que nous mentionnons un ganglion suppuré (où le germe isolé était un staphylocoque blanc), et deux observations de tuberculose ganglionnaire, l'une certaine, l'autre très probable, avec des titres de sérodiagnostic oscillant entre 100 et 200 unités internationales au début, chez des sujets dont l'âge avancé est en contradiction avec le diagnostic de toxoplasmose. De telles réactions anamnestiques sont fréquentes et peuvent induire en erreur si l'on n'en est pas prévenu.

Le troisième chapitre est consacré à l'association Mono-nucléose Infectieuse et Toxoplasmose. L'histoire d'un adolescent et celle d'une enfant de 11 ans nous ont permis de retracer les possibilités du diagnostic différentiel de ces deux maladies à la symptomatologie somme toute assez voisine, et pouvant se succéder à peu de distance à cet âge de la vie. Comme dans les cas précédents, il est important de noter l'intérêt que suscite la mise au point des tests mettant en valeur l'existence d'IgM spécifiques.

Dans un quatrième chapitre, nous avons regroupé plusieurs observations concernant l'association d'une maladie maligne et de la toxoplasmose. Nous avons pu rappeler les multiples hypothèses exprimées dans la littérature pour expliquer cette particularité à l'occasion de la présentation d'un réticulo-sarcome, de quatre maladies de Hodgkin et d'une maladie de Waldenström,

chez lesquels le sérodiagnostic de toxoplasmose montrait parfois un titre élevé d'anticorps.

L'observation 15. met particulièrement bien en évidence le bénéfice tiré d'un traitement à la Spiramycine, par un malade atteint d'hémopathie maligne chronique manifestement aggravée par la toxoplasmose.

CONCLUSIONS

Après avoir exposé plusieurs problèmes posés par l'association d'une maladie ganglionnaire et de sérodiagnostics positifs pour la toxoplasmose, ainsi qu'une revue des plus récentes données de la littérature à ce sujet, nous sommes amenés à tirer un certain nombre de conclusions:

1. La pratique quotidienne dans les divers services d'un Centre Hospitalier non universitaire permet d'observer un nombre non négligeable de cas pour lesquels on est tenté d'évoquer la toxoplasmose, ce qui impose la nécessité de bien connaître cette maladie, tant du point de vue clinique que sérologique, ainsi que les divers et multiples diagnostics différentiels qu'elle implique.

Nous avons ainsi présenté l'association de sérodiagnostics positifs avec trois adénites d'une autre nature, deux mononucléoses infectieuses, six maladies malignes, sans sous-

estimer les problèmes posés par les toxoplasmoses ganglionnaires.

2. Le diagnostic de la toxoplasmose repose sur la confrontation de signes variés avec des signes biologiques de valeur inégale parmi lesquels, le taux élevé d'anticorps circulants représente un élément constant. Il se révèle souvent insuffisant quand il s'agit d'adultes à l'âge moyen de la vie et lorsque les titres d'anticorps restent limités.

3. L'incertitude des données cytologiques et histologiques des formes ganglionnaires de l'adulte, souvent difficiles à distinguer d'autres adénopathies, en dépit d'une sérologie parfois très positive, pourrait être atténuée par la pratique systématique des appositions sur lame lors d'une biopsie et la recherche des toxoplasmes en immunofluorescence sur tous frottis ou empreintes.

A l'exigence d'un taux élevé d'anticorps supérieur à 300 unités internationales, il faut ajouter l'intérêt suscité par les IgM spécifiques dont la présence témoigne d'une infection récente. La simplification et la connaissance précise de la valeur des différents tests qui permettent de les caractériser, ouvrent une importante voie d'avenir à la recherche.

4. L'étude sérologique de la toxoplasmose peut être pratiquée indifféremment par deux techniques dont l'égale valeur a été reconnue, à condition d'utiliser un étalon standardisé (O.M.S.) et d'exprimer les résultats en unités internationales.

a) Le Dye-Test reste la méthode de référence.

b) L'immunofluorescence indirecte est une méthode accessible à tout laboratoire disposant du matériel convenable et de personnel expérimenté. Elle est pratiquée en routine au Laboratoire du Centre Hospitalier de Troyes à l'aide d'un dispositif classique et d'un antigène commercial lyophilisé satisfaisant, le tout à peu de frais, depuis deux ans.

5. Pendant la grossesse, ces investigations prennent toute leur valeur. Cela implique la surveillance rigoureuse clinique et sérologique de toute femme enceinte séronégative avant sa grossesse, et qu'un traitement spécifique, non tératogène, doit être entrepris au moindre doute.

C'est à ce prix que le risque de toxoplasmose congénitale pourra être réduit au minimum.

-.--.-.-.-.-.-.-.-

BIBLIOGRAPHIE

1. ABELL C., HOLLAND P. - Acute toxoplasmosis complicating leukemia. Diagnosis by bone marrow aspiration. - Amer.J.Dis.Child., 118:1305-6, Déc. 1969
2. ADAMS R.D., DENNY BROWN D., PERSON C.M. - Diseases of muscles. - New York, pp. 305, 1953
3. ALEXANDER M. - Diagnostische Maßnahmen bei der Toxoplasmose des Erwachsenen. - Dtsch.Med.Wschr., 94:608-09, 1969
4. ALEXANDER C.M., CALLISTER J.W. - Toxoplasmosis of newborn: Histologic changes in mother's lymphnode with presumptive isolation of toxoplasma from mother's lymphnode by mouse passage. - Arch.Path., 60:563, 1955
5. AMATO NETO V., RIVETTI F.S., MALHEIROS JUNIOR O. - Concomitancia de casos de toxoplasmose adquirida forma linfoglandular, em habitação coletiva da cidade de São Paulo. - Rev.Inst.Med.Trop.S.Paulo., 9:73-8, Mars - Avril 1967
6. AMBROISE-THOMAS P., GARIN J.P., MELLE RIGAUB A. - Amélioration de la technique d'immunofluorescence par l'emploi des contre-colorants. Application à la toxoplasmose. - Presse Méd. 74,43:2215, 1966
7. ANDREEV V.C., ANGELOV N., ZLATKOV.N.B. - Skin manifestations in toxoplasmosis. - Arch.Derm.Chicago 100: 196-6, Aug. 1969
8. ARMSTRONG G., MAC MURRAY F.G. - Toxoplasmosis found by recovery of toxoplasma gondii from excised axillary glands. - J.A.M.A., 151:1103, 1953
9. ATANASIU M. - Résultats préliminaires concernant la mise en évidence et l'isolement de souches de toxoplasma gondii. - Arch.roum.Path.exp.Bucarest 26,1:189-194, 1967
10. ATANASIU M. - Valeur de la réaction de fixation de complément dans le diagnostic de laboratoire de la toxoplasmose. - Arch.roum.Path.exp., Bucarest 26,4: 887-892, 1967
11. ATLAS Ant., KRALJEVIC R. et Coll. - Acquired toxoplasmosis: a description of two cases. - Bol.Chileno de Parasitologia, 14,4:82-84, Oct. - Déc. 1959

12. BAMATTER - Nouveaux points de vue dans les recherches sur la toxoplasmose. - Wien klin.Wschr., 6:185, 1952
13. BANG FR. - A contribution to the clinical and histological diagnosis of lymphogranulomatosis and of the glandular form of toxoplasmosis. - Ugeskr.f.Laeg., 115:116, 1953
14. BARON A., DESMONTS G., ROZAN A. - Remarques à propos de la toxoplasmose oculaire. - Bull.Soc.belge Ophtal. 130:287, 1962
15. BATEMAN M. - Toxoplasmosis simulating glandular fever in the adult. - Brit.Med.J., 5037:141, 1957
16. BAUDELOT J. - Etude prospective de la toxoplasmose acquise dans une collectivité d'enfants. A propos de 204 cas. Thèse, Paris 1964
17. BEATTIE C.P. - Toxoplasmosis. A general introduction. Transactions Ophtalm. - Soc. 128:99, 1958
18. BECKER D. - Die Toxoplasmosedurchseuchung der Haustiere. Epidemiologie und Bedeutung für den Menschen. Thèse, Kiel, 1969
19. BELFRAGE S., BERGDAHL V. - Acquired toxoplasmosis. Report of eight cases. - Nordisk.Med. 58:48,1849,1957
20. BENGTON E. - Acquired toxoplasmosis of the heart. - Cardiologia, 17:289, 1950
21. BEN RACHID M. - Contribution à l'étude de la toxoplasmose du gondii. II. Comportement du Ctenodactylus Gundi vis-à-vis de Isospora bigemina. - Arch.Inst.Pasteur, Tunis, 47:33-35,1970
22. BEN RACHID M. - Toxoplasmose maternelle et contamination foetale. A propos d'une observation avec étude prospective. Thèse, Paris, 1963
23. BEN RACHID M., BLAHA R. - Contribution à l'étude de la toxoplasmose du gondii. I. Sensibilité de Ctenodactylus Gundi à la souche Beverley de toxoplasma. - Arch. Inst.Pasteur, Tunis, 46:217-226, 1969

24. BENTEGEAT J., BOISSEAU M., CHAUVERGNE et Coll. - Toxoplasmosse et lymphoréticulopathies malignes. - Bordeaux Méd., 5:1169, Mai 1969
25. BERNARD J., MATHE G. - Un usurpateur, le virocyte. - Rev. Fr. Etudes Clin. Biol., 2:2, 115, 1957
26. BERNARD M., FENASSE R., ZAFIROPOULO A. et Coll. - Diabète insipide par Toxoplasmosse acquise. - Mars. Méd. 106: 173-4, 1969
27. BETZ - Diagnostic sérologique de la Toxoplasmosse au moyen d'antigènes préparés sur cultures cellulaires. - Bull. W.H.O. 39: 367-74, 1968
28. BEVERLEY J.K.A., BEATTIE C.P. - Glandular toxoplasmosis. A survey of 30 cases. - Lancet 379, 1958
29. BEVERLEY J.K.A., BEATTIE C.P., ROSEMAN C. - Human toxoplasma infection. - J. Hyg., 52:37, 1954
30. BEVERLEY J.K.A., CALEY J.P., WARRACK A.J.N. - Lymphadenopathy in toxoplasmosis. - J. Clin. Path., 11/2, 119, 1958
31. BEVERLEY J.K.A., SKIPPER E., MARSHALL S.C. - Acquired toxoplasmosis with a report of a case of laboratory infection. - Brit-Med. J., 1:577, 1955
32. BINKHORST C.P. - Toxoplasmosis: a clinical serological and histopathological study with special reference to eye manifestations. - Leiden, Hollande, Stendost Kroesc., 1948
33. BLATRIX C., BAUFINE-DUCROCQ H., COUZINEAU P., POULIQUEN L. - La toxoplasmosse, cause d'anémie hémolytique immunologique. - Presse méd. 75:333, 1967
34. BÖHM C. - Über die akuten enzephalomeningomyelitischen Verlaufsformen der Toxoplasmosse der Erwachsenen. - Med. Welt 18: 1193-5, 1968
35. BÖHM W. - Die Lymphknotentoxoplasmosse der Erwachsenen. - Path. Microbiol. (Basel) 25:170-183, 1962
36. BOISSEAU M. - Etude sérologique et clinique de la toxoplasmosse humaine dans la Région Bordelaise. - Thèse, Bordeaux, no. 161, 1967

37. BOISSEAU M., FONTAN D. - La Toxoplasmose acquise ganglionnaire. - Inter CHU Bordeaux, no.259, 1971
38. BONARD E.C., PACCAUD M.F., URECH E. - Adénite mésentérique toxoplasmique - Rév.méd.Suisse rom.31:335-358,1961
39. BORDERON J.C., PESNEL G., CANET J. et Coll. - Purpura thrombopénique et toxoplasmose acquise. - Ann.Pédiat. Paris 16/129.32., 1969
40. BORZONE R.A. - Primare osservazioni argentina de toxoplasmosis humana. - VIe Congrès Int.Microbiol. Rome, Rias.Com.II., 545, 1953
41. BRAUN W., PETTER O., WILDFÜHR G. - Akute erworbene Toxoplasmose unter dem Bild einer Pityriasis rubra Pilaris. - Arch.Klin.Exp.Derm., 232:295-311, 1968
42. BROWN J., JACOBS L. - Adult toxoplasmosis: report of a case due to laboratory infection. - Ann.Int.Med., 44:3, 565, 1956
43. CALONGHI G.F., SUERI L. - Osservazioni su di un caso di meningite leptospirosica con microdiagnosi positiva per toxoplasmosi. - G.Mal.Infett.20:368-71, 1968
44. CAMPBELL Am.G., CLIFTON F. - Adult toxoplasmosis in one family. - Brain, 73:281-290, 1950
45. CAPPONI M. - La toxoplasmose de l'adulte. - Gaz.Med.Fr., 75:7, 1421, 1968
46. CASTELLANI A. - Note on certain protozoar like bodies in a case of protracted fever with splenomegaly. - J.Trop.Med.Hyg., 17:113-114, 1914
47. CATHIE I.A.B. - An appraisal of the diagnostic value of the serological tests for toxoplasmosis. - Trans.R.Soc. Trop.Med.Hyg., 51:104, 1957
48. CATHIE I.A.B. - Toxoplasma adenopathy in a child with isolation of the parasite. - Lancet,6829:115,1954
49. CATHIE I.A.B. - Toxoplasmosis in childhood. - Lancet,6816:813, 1954
50. CATHIE I.A.B. - Toxoplasmose adénopathique. - Pédiatrie, 11:6,677,1956

51. CHATTON E., BLANC G. - Notes et réflexions sur le toxoplasme et la toxoplasmose du Gondi. - Arch. Inst.Pasteur, Tunis, 10:1, 1917; réimp.: Arch. Inst.Pasteur, Maroc, 4:245, 1951
52. CHAUVERGNES J., HEUGE C., DE JOIGNY CH., HOERNI B. - Présentation d'un cas de toxoplasmose associé à une maladie de Hodgkin. - Bordeaux Méd.1:10, 1816-1819, 1968
53. CHAUVERGNES J., MEUGE C., BOISSEAU M. et Coll. - Lympho-réticulopathie maligne et toxoplasmose. - Sem.Hôp. Paris, 45:2816-21, 1969
54. CHOMETTE G. - Toxoplasmose et cancer. - Arch.Anat.Path., 3:135-136, 1969
55. CHRISTIANSEN M., SIIM J.C. - Toxoplasmosis in hares in Denmark. - Lancet, 260:1201, 1951
56. COHEN S.N. - Toxoplasmosis in patients receiving immunosuppressive therapy. - J.A.M.A. 211:657-60, 1970
57. COHEN, GAILLARD, GROLEAS F. - Aspects cliniques de la toxoplasmose congénitale bénigne. - Thèse, Paris, 1963
58. COLE C.R., CHAMBERLAIN D.M., SANGER V.L., PRIOR I.A., FARRELE R.L. - Toxoplasmosis in domestic animals. - Proc.17th Intern.Vet.Congr., Stockholm,Part.1, 401-405, 1953
59. CONOLLY C.S. - Hodgkin's disease associated with toxoplasma gondii. - Arch.Intern.Med.Chicago, 112:393, 1963
60. COUDERT J., GARIN J.P. - La toxoplasmose acquise de l'homme. - Rev.Lyon.Méd. 6.no.spéc. 395,1957
61. COURNUAUD M., BENTEGEAT J., BOISSEAU M. et Coll. - Dépistage de l'infestation toxoplasmique au cours de la grossesse et essai de prévention thérapeutique. (A propos de 8898 femmes). - Rév.Franç.Gynéc.Obst. 65:23-7, 1970
62. COUVREUR J. - Conduite à tenir devant une femme enceinte suspecte de toxoplasmose. - Gaz.Méd.Franç.T.78, 27:4399-4404, 1971

63. COUVREUR J. - Diagnostic de la toxoplasmose congénitale (à propos de 68 cas de "pseudo-toxoplasmose"). Journées Pédiatriques, Paris, 259-264, Imp.Lanord, Paris 1958
64. COUVREUR J. - Etude de la toxoplasmose congénitale. A propos de 23 observations. - Thèse Paris, 1955
65. COUVREUR J. - Toxoplasmose congénitale. - Cahiers Collège de Méd., 7:1, 1966
66. COUVREUR J., DESMONTS G. - Toxoplasmose acquise et mononucléose infectieuse. Diagnostic différentiel et fréquence respective. - Nouv.Rev.Franç.Hémat., 1: 345-359, 1961
67. COUVREUR J., DESMONTS G. - Congénital and maternal toxoplasmosis. A review of 300 congenital cases. - Develop.Med.child.Neurol., 4:519, 1962
68. COUVREUR J., DESMONTS G. - Etat actuel du traitement de la toxoplasmose. - Vie Méd., 1964
69. COUVREUR J., DESMONTS G. - Les poussées évolutives tardives de la toxoplasmose congénitale. - Cah.Coll. Méd.Hôp.Paris, 5:1, 1964
70. COUVREUR J., DESMONTS G., DAUM S., FRIBOURG-BLANC A., GALLAND A., GARIN J.P., SEROR M. - Toxoplasmose congénitale: dépister pour prévenir. - Concours Médical, 93:17, 3083-3094, 1971
71. COUVREUR J., DESMONTS G., GERBEAUX J., LELONG M. - Les modes de propagation de la toxoplasmose humaine.- Arch.Franç.Pédiat., 18:1026, 1961
72. COUZINEAU et Coll. - Direct agglutination of toxoplasma. Preparation of the antigen and examination of 400 serums. - Ann.Biol.Clin.(Paris) 28:411-5, 1970
73. MC CULLOCH W.F. - Toxoplasmosis review and assessment. - Proc.US.Livestock.Sanit.Ass.72:503-16, 1968
74. DESMONTS G. - Etat actuel du problème de la toxoplasmose humaine. - Arch.Franç.Pédiat.XI:57, 1954
75. DESMONTS G. - Sur l'épreuve de lyse des toxoplasmes. - Sem.Hôp.Paris, 31:193, 1955

76. DESMONTS G. - Diagnostic de la toxoplasmose. - Path. et Biol., 8:109, 1960
77. DESMONTS G. - Sur la toxoplasmose humaine. - Brux.Méd. 43:1329, 1963
78. DESMONTS G. - Nosologie de la toxoplasmose. - Cah.Coll. Méd.Hôp.Paris, 10:475-90, 1969
79. DESMONTS G. - La Toxoplasmose. - Encycl.Méd.Chir. (Maladies Infectieuses) 8098 A 10.
80. DESMONTS G. - Une découverte importante: Le cycle du toxoplasme. - Presse Méd. 79:471, 1971
81. DESMONTS G., COUSIN L. - Technique de l'épreuve de lyse des toxoplasmes. - Feuil.Biol. 4:9, 1963
82. DESMONTS G., COUVREUR J. - La toxoplasmose acquise. - Rév.du Prat.12,25:2713-2722, 1962
83. DESMONTS G., COUVREUR J. - Enquête sur la toxoplasmose congénitale. - Bull.Inst.Nat.Hyg.Paris,18:209,1963
84. DESMONTS G., COUVREUR J., ALISON F., BAUDELLOT J., GERBEAUX J., LELONG M. - Etude épidémiologique sur la toxoplasmose. De l'influence de la cuisson des viandes de boucherie sur la fréquence de l'infection humaine. - Rév.Franç.Etud.Clin.Biol., 10:952-958, 1965
85. DESMONTS G., COUVREUR J., BEN-RACHID M. - La toxoplasmose, la mère et l'enfant. - Arch.Franç.Pédiat.,22:1183, 1965
86. DESMONTS G., COUVREUR J., COLIN J., PEUPION J. - Vers un diagnostic précoce de la toxoplasmose aiguë. Etude critique du test de Remington. - La Nouv.Presse Méd. 0:51-54, 1971
87. DESMONTS G., LE TAN VINH, COUSIN L. - L'isolement du toxoplasme par inoculation à l'animal. - Rév.Fr. Etud.Clin.Biol., 2:555, 1957
88. DIAMANT-BERGER L. - Appendicite et toxoplasmose. - Bull. Mém.Soc.Chir.Paris, 45:2-3,56,1955

89. DOUCET J. et Coll. - Premiers résultats de l'application de la méthode d'immunofluorescence indirecte pour l'étude de la toxoplasmose à Abidjan. - Lyon Méd.225:199-200, 1971
90. DUBEY J.P. - Isolation of *Toxoplasma gondii* from the feces of a helminth free cat. - J.Protozool 15: 773-5, 1968
91. DUBEY J.P., MILLER N.L., FRENKEL J.K. - Characterization of the new fecal form of *Toxoplasma Gondii*. - Journal of Parasit. 56:447-456, 1970
92. DUBEY J.P., MILLER N.L., FRENKEL J.K. - The *Toxoplasma Gondii* Oocyst from cat feces. - Journ.Exp.Med., 132:636-662, 1970
93. DUBOIS M. - Contribution à l'étude de la toxoplasmose humaine. - Thèse Paris, 1950
94. DUGGAN J.M., WOOLARD T.J. - Toxoplasmosis. Report of a series, with a note on a possible actiological factor. - Med.J.Avst., 2:331-5, 1969
95. ELIACHAR E., DESMONTS G., VISY L. - Toxoplasmose ganglionnaire. - Ann.Pédiat., 33:110-743, 1957
96. EPERSEN E. - Toxoplasmosis. A survey and a case of acquired pulmonary toxoplasmosis. - Acta.Tub.Scand. 34:3-4, 163, 1957
97. ESXANDE J.P. - Le problème des toxoplasmoses acquises au cours des maladies malignes. - Presse Méd., 77: 1244, 1969
98. ETCHEVERRY R. et Coll. - Toxoplasmosis adquirida. Forma gangliona. - Bol.Chil.Parasit., 2:22-27, 1956
99. FELDMAN H.A. - The clinical manifestations and laboratory diagnosis. - Am.J.Trop.Med.Hyg.,2:420,1953
100. FELDMAN H.A. - Toxoplasmosis. - Pediatrics, 22:559,1958
101. FELDMAN H.A. - Toxoplasmosis. - New.Eng.J.Med., 279: 1431-7, 1968
102. FELDMAN H.A., MILLER L.T. - Congenital human toxoplasmosis. - Ann.New.York.Ac.Sc., 64;1956

103. FELDMAN H.A., MILLER L.T. - Serological study of toxoplasmosis prevalence. - Am.J.Hyg., 64:320, 1956
104. FELDMAN H.A., MILLER L.T. - Toxoplasma epidemiological serology. - Fed.Proc., 14:462, 1955
105. FERRUCCI M. - Osservazioni sulla reazione tintoriale di Sabin e Feldman e sulla reazione di fissazione del complemento nelle diagnosi serologica della Toxoplasmosi umana. - Arcisped.S.Anna Ferrara 21:443-57, 1968
106. FERRUCCI M., MORETTO E. - La prova di neutralizzazione dell'effetto citopatico del Toxoplasma Gondii su culture di tessuti "in vitro". - Arcisped.S.Anna Ferrara, 21:473-84, 1968
107. FIEHER A. - La pseudo-mononucléose infectieuse toxoplasmique. L'intérêt d'un sérodiagnostic toxoplasmique chez toutes les femmes enceintes. - Bull.Acad.Nat. Méd., Paris, 153:363-6, 1969
108. FIERE D., PATRICOT L., GUYON J.M., ROCHET M., MASSON R., REVOL L. - Toxoplasmose intra cérébrale au cours d'une Maladie de Hodgkin d'évolution sévère. - Lyon Méd., 223, 21:1067-1072, 1970
109. FINCKH E.S. - Intercurrent infection with toxoplasma organism found in bone marrow of patient with advanced reticulo-sarcoma. - Med.J.Aust., 2:965, 1954
110. FOURNIER A. - Toxoplasmose acquise. Forme fébrile monoganglionnaire. - J.Sc.Méd.Lille, 74:580, 1956
111. FOURNIER A., PAULI A., COUSIN J., BARRY M., DECHERF A. - Toxoplasmose acquise de l'enfant. - J.Sc.Méd.Lille, T 86, 3:193-196, 1968
112. FRANKE H., HORST H.G. - Zur Diagnose, Klinik und Therapie der Erwachsenentoxoplasmose. - Ztschr.Klin.Med., 149:225, 1952
113. FRANKE H., MEROLD M., RUHL E. - Über die histologisch und serologisch diagnostizierbare Lymphadenitis toxoplasmotica. - Dtsch.Med.Wschr., 94:948-955, 1969
114. FRENKEL J.K. - Pursuing toxoplasma. - J.Infect.Dis., 122: 553-9, 1970

115. FRENKEL J.K., DUBEY J.P., MILLER N.L. - *Toxoplasma Gondii*: fecal forms separated from eggs of the nematode *Toxocara Cati*. - *Science*, 164:432-433, 1969
116. FRENKEL J.K., DUBEY J.P., MILLER N.L. - *Toxoplasma Gondii*: fecal stages identified as coccidian oocysts. - *Science*, 167:893-896, 1970
117. FRENKEL J.K., JACOBS L. - Ocular toxoplasmosis. - *Arch. Ophtalm.*, 59:260, 1958
118. FRIBOURG-BLANC A., NIEL G. - L'immunofluorescence dans le diagnostic biologique. - *Biologie Med.*, 3:235, 1966
119. GARD S., MAGNUSSON J.H. - A glandular form of toxoplasmosis in connection with pregnancy. - *Acta.Med. Scand.*, 141:59, 1951
120. GARIN J.P. - Etude du toxoplasme et de la toxoplasmose humaine acquise. - Thèse Lyon, Bosc.Ed., 1953
121. GARIN J.P. - Contribution à l'étude de la toxoplasmose humaine acquise. Communication au XIIIe Congrès Intern. de Pédiatrie. - Copenhague, 1956
122. GARIN J.P. - Formes cliniques, diagnostic et traitement de la toxoplasmose humaine. - *J.Med.Lyon* 891:155, 1957
123. GARIN J.P., AMBROISE-THOMAS P. - Le diagnostic sérologique de la toxoplasmose par la méthode des anticorps fluorescents. - *Presse Méd.*, 71,52:2485-2488, 1963
124. GARIN J.P., EYLES D.E. - Le traitement de la toxoplasmose expérimentale de la souris par la Spiramycine. - *Presse Méd.*, 957-8, 1958
125. GARIN J.P., PELLERAT J., MAILLARD, WOEHRLE-HEZER - Bases théoriques de la prévention de la toxoplasmose congénitale chez la femme enceinte par la Spiramycine. - *Lyon Méd.*, 21-25, 5/1/1969
126. GARIN J.P., PERRIN-FAYOLLE M., PALIARD P. - Toxoplasmose expérimentale de la souris. Guérison clinique et anatomo-pathologique par la D.M.C.T. - *Presse Méd.* 73, 10:531-536, 1965

127. GÄRTNER L. et Coll. - Electron microscope observations on deep-frozen toxoplasma. - Z.Pari.kd., 35:55-66, 1970
128. GEYER E. - Zur Klinik der maskierten Abdominal-Toxoplasmose. - Dtsch.Gesh., 23:1393-8, 1968
129. GEYER E. - Erworbene Toxoplasmose. - Gesmte.Inn.Med., 24:suppl.61-63, 1969
130. GIBSON C.L. - Distribution of toxoplasma antibodies in comparable urban and rural groups. - Pub.Health. Rep., 71:1119, 1956
131. GIBSON C.L., EYLES D.E. - Toxoplasma infections in animals associated with a case of human congenital toxoplasmosis. - Am.J.Trop.Med.Hyg., 6:990, 1957
132. GIRAUD P., GIRAUD H., LAUGIER - Diagnostic et traitement de la toxoplasmose humaine congénitale ou acquise de l'enfant. - La.Rev.de Méd., 127-134, 1963
133. GIRAUD P., SOULAYROL - Toxoplasmose et affections neuropsychiques. Ses rapports avec l'épilepsie infantile. - Péd.20, 8:895-905, 1965
134. GIROUD P., GRJEBINE A. - Fièvres exanthématiques du Moyen Congo et Toxoplasmose. - Bull.Coc.Path.Exot., 44:541, 1951
135. GIROUD P., LE GAC P., ROGER F., GAILLARD J.A. - La toxoplasmose de l'adulte - Sem.Hôp.Paris, 29:4036-4039, 1953
136. GOMES M.C. - Epidémiologie de la toxoplasmose. Contact avec les animaux à la maison et au travail. - Revue Assoc.Med.Bras., 16:141, 1970
137. GRANDJEAN L.C. - Toxoplasmosis and malignant tumour.- Nordisk Med., 56:1421, 1956
138. GRUNER J.E. - Encéphalomyélites à toxoplasmes. - Encycl. Méd.Chir.Neur., 2:17.051, B 10, 1-4, 1965
139. GUTZU E., ATANASIU M., TIMOFTE V., LAUSCH L., MACARIE R. et Coll. - La lymphadénite mésentérique primitive toxoplasmique. - Sem.Hôp.Paris, 46;10:665-676, 1970

140. HENDENSTROM G., HULDT G., LAGERCRANTZ R. - Toxoplasmosis studies. - Acta Paediat.,47:329,1958
141. HOOPER A.D. - Acquired Toxoplasmosis. Report of a case with autopsy findings, including a review of previously reported cases. - Arch.Path.,64:1, 1957
142. HOPPELER A., BASTARD J.P. - Formes nerveuses de la toxoplasmosse acquise. - Journ.de Méd.de Bordeaux et du S.O., 10:1723-4, 1965
143. HOURIHANE D.O. - Toxoplasma lymphadenitis. A report of six cases. - Irish J.Med.Sci.,8:65-70,1969
144. HÜBNER J., UHLIKOVA M. - Use of the precipitation in agar gel method in the diagnosis of toxoplasmosis. - J. hyg.Epidémiol.Immunol.,13:514,1969
145. HUTCHISON W.M. - Experimental transmission of toxoplasma gondii. - Nature,206:961-962,1965
146. HUTCHISON W.M. - The nematode transmisison of toxoplasma gondii. - Trans.R.Soc.Trop.Med.Hyg.,61:80-89,1967
147. HUTCHISON W.M., DUNACHIE J.F., SIIM J.C., WORK K. - Cocci-dian like nature of Toxoplasma Gondii. - Brit.Med. Journ.,1:142-144, 1970
148. HUTCHISON W.M., DUNACHIE J.F., WORK K. - The fecal transmission of Toxoplasma Gondii. - Acta Path.Microbiol. Scand.,74:462-464, 1968
149. HUTCHISON W.M., WORK K. - Observations on the fecal transmission of toxoplasma Gondii. - Acta Path.Microbiol. Scand.,77:275-282, 1969
150. ISRAEL J., BAUFINE-DUCROCQ H. - Les péricardites aiguës d'origine toxoplasmique. - Coeur.Med.Intern.,8:47-54,1969
151. JACOBS L. - Increasing knowledge on human toxoplasmosis.- Am.J.Clin.Path.,26:168,1956
152. JACOBS L. - Toxoplasma and toxoplasmosis. - Advances Parasit., 5:1-45, 1967

153. JADIN J.M., CREEMERS J. - Ultrastructure et biologie des toxoplasmes. Trois observations de toxoplasmes intraérythrocytaires chez un mammifère. - Acta.Trop. (Basel), 25:267-70, 1968
154. JAMRA L.F., DEANE M.P., GUIMARAES E.C. - On the isolation of Toxoplasma Gondii from human food of animal origin. Partial results in the city of São Paulo (Brésil). - Rev.Inst.Med.Trop.S.Paulo, 11:169-76, 1969
155. JANITSCHKE K. - Animals as a source of toxoplasma infections in man. - Ger.Med.Mon., 1:23-8, 1971
156. JANITSCHKE K. - The significance of animals as source of infection of man with toxoplasma. - Dtsch.Med.Wschr. 96:78-83, 1971
157. JIRA J., ROSICKY B. - Einige Aspekte der Theorie von den Naturherdinfectionen mit Bezug auf die Toxoplasmose. II. Verbreitungsweise. - Z.Ges.Hyg., 14:704-10, 1968
158. JIROVEC O. - Douze ans de recherches sur la toxoplasmose en Tchécoslovaquie. - Bordeaux Méd. 2:229-242, 1968
159. JONES T.C., KEAN B.H., KIMBALL A.C. - Acquired toxoplasmosis. - New York J.Med., 69:2237-42, 1969
160. JOSEPH R., DESMONTS G., JOB J.C., COUVREUR J. - Adénite mésentérique, localisation initiale probable d'une toxoplasmose acquise. - Arch.Fr.Pédiat., 14, 4:405-8, 1957
161. KABELITZ H.J. - Klinik der erworbenen Toxoplasmose. - Ferdinand Enke Ed., Stuttgart, 1962
162. KASS E.H. - Toxoplasmosis in the human adult. - Arch. Int.Méd., 89:759, 1952
163. KEISER G. - Cytologische Veränderungen bei der Lymphknotentoxoplasmose. - Schweiz.Med.Wschr., 91:1198-1200, 1961
164. KELEN A.E., AYLLON-LENDL, LABZOFFSKY N.A. - Indirect fluorescent antibody-method in serodiagnosis of toxoplasmosis. - Can.J.Microbiol., Ottawa, 4:545 - 554, 1962

165. KELLER A.R., KAPLAN H.S., LUKES R.J., RAPPAPORT H. - Correlation of histopathology with other prognostic indications in Hodgkin's disease. - Cancer, 3:487-489, 1968
166. KRAYTMAN M., CORVILAIN J., GEPTS W. - La toxoplasmose ganglionnaire. - Acta.Clin.Belg., 21/192, 1966
167. KUPKA S. - Stages in the prophylaxis of toxoplasmosis.- Zentr.bl.Gynaekol., 92:1689-92, 1970
168. LALISSE A., MISES J., DURAND C.H. - Les altérations électroencéphalographiques dans la toxoplasmose congénitale et acquise. - Sem.Hôp.Paris, Ann.de Péd. 40; 2:1, 97:1, 102:46, 1964
169. LAMB G.A., FELDMAN H.A. - Risk in acquired toxoplasma antibodies. A study of 37 "normal" families. - J.A.M.A., 206:1305-6, 1968
170. LAMY M., SELIGMAN M. - Toxoplasmose acquise. Forma ganglionnaire de la maladie. - Arch.Fr.Pédiat., 14:855, 1957
171. LARROUY G., SEGUELA - Données pratiques sur l'épidémiologie, la clinique et le traitement de la toxoplasmose. - Rev.Méd.Toulouse, 5, 1:41-48, 1969
172. LELONG M. - Rapport sur la prophylaxie de la toxoplasmose du nouveau-né et de la femme enceinte. - Rev.Hyg. Méd.soc., 7:71, 1959
173. LELONG M., BERNARD J., DESMONTS G., COUVREUR J. - La toxoplasmose acquise (227 Observations). - Arch.Franç. Pédiat., 17:281-331, 1960
174. LELONG M., DESMONTS G. - L'emploi du microscope à contraste de phase dans la réaction de Sabin-Feldman. - Compt. Rend.Soc.Biol., 63:133, 1955
175. LELONG M., DESMONTS G., LE TAN VINH, NEZELOF CH., SATGE P., COUVREUR J. - La forme ganglionnaire de la toxoplasmose acquise de l'enfant (deux observations personnelles). - Arch.Franç.de Pédiat., 11, 10:1092-1099, 1954
176. LE LOURD R. et Coll. - Toxoplasmose ganglionnaire médiastinale pseudo-tumorale. - Sem.Hôp.Paris, 46:2993, 1970

177. LEMAIRE A., DEBRAY J., BLANCHON P., JOU KIM JEAN -
Aspects ganglionnaires et sanguins de la toxoplas-
mose acquise de l'adulte (A propos de 14 observa-
tions personnelles). - Bull.Méd.Hôp.Paris, 116:
335-351, 1965
178. LENG-LEVY J., AUBERTIN J.,BOISSEAU M., LENG B., MARION J.,
MAGENDIE P. - Les formes ganglionnaires de la toxo-
plasmose de l'adulte. - Bordeaux Méd.,10:1779-1784,
1968
179. LENNERT K. - Pathologie der Halslymphknoten. - Springer
Ed., 1 Vol., 1964
180. LENNERT K. - Handbuch der speziellen pathologischen
Anatomie und Histologie. Erster Band, dritter Teil,
Bandteil A., Cytologie und Lymphadenitis. - Springer
Ed., 1961
181. LENNERT K. - Die derzeitige Häufigkeit der einzelnen
Lymphknotenerkrankungen in Schleswig-Holstein. -
Dtsch.Med.Wschr., 43:2194-2202, 1969
182. LE VIGUELLOUX J., EPARDEAU B, . Utilisation des réactions
d'immunofluorescence indirecte dans les études épi-
démologiques. A: Etude préliminaire: Toxoplasmose.-
Med.Trop., 29:76-83, 1969
183. LOUCHET E., GIRAUD F., LAUGIER et Coll. - Aspects actuels
de la toxoplasmose acquise dans la région provençale.
- Pédiat., 22:319-26, 1967
184. LUKES R.J., BUTLER J., HICK E. - Natural history of
Hodgkin's disease as related to pathologic picture.-
Cancer, 19: 317-344, 1966
185. LUNDE M.N., METTON M.L. - Use of the hemagglutination test
in the detection of antitoxoplasma antibodies in
mouse serum. - J.Parasit., 56:617-8, 1970
186. MACCHI V. - Cardiopatia toxoplasmica. Studio clinico ed
emodinamico. - Minerva Med., 59:3868-72, 1968
187. MAFART Y., BERENI J., THOMAS J., SAGNET H., ZIMMER H. -
Toxoplasmose acquise de l'adulte jeune (A propos de
10 observations). - Marseille Méd., 104:199-214,1967

188. MAFART Y., LAUGIER, THOMAS J., CHASTEL C., REVIL H., SAGNET H. - Toxoplasmose et biopsie ganglionnaire (à propos d'une observation). - Marseille Méd., 105,3:253-255, 1968
189. MAGNUSSON-PERNILLA, KALLINGS L.D. - Antibody spectrum of gamma-globulin for clinical use. - Acta.Path. Microbiol.Scand., 71:398-408, 1967
190. MANDOUL R., MOULINIER C., PESTRE M., NICOLAS J., DE COURNUAUD - Notions récentes sur l'épidémiologie de la toxoplasmose. - Bordeaux Méd., 10:1763-1764, 1968
191. MANISSADJIAN A., PENNA H.A., DE VAZ F.A. et Coll. - Toxoplasmose adquirida em erianca. Relato de 26 casos. - Rev.Ass.Med.Brasil., 13:395-405, 1967
192. MARTIN C.L., BENTEGEAT J., BILDSTEIN G., BEAUVIEUX Y.J., BOISSEAU M., DE JOIGNY C. - Evolution de la toxoplasmose congénitale. Etude de 12 cas traités. - Sem.Hôp.Paris.Ann.de Péd., 45,6:377-388, 1969
193. MIDANA A. et Coll. - Toxoplasmose acquise de l'adulte avec manifestations papulo-nodulaires. - Bull.Soc. Fr.Dermatol.Syphiligr., 77:333-4, 1970
194. MILLER M.J., ARONSON W.J., REMINGTON J.S. - Late parasitemie in asymptomatic acquired toxoplasmosis. - Ann.Int.Med., 71: 139-45, 1969
195. MITCHINSON M.J. - The toxoplasma Dye-Test in idiopathic retro-peirtoneal fibrosis. - Lancet, 2:602, 1969
196. MOLLARET H.H. - L'étiologie des adénites mésentériques aiguës. - Rev.Prat., 12,4:391-402, 1962
197. MOHR W., FLIEDNER E. - Klinische und diagnostische Probleme der Toxoplasmose. - Wschr.Kinderheilk., 117: 508-11, 1969
198. MORETTI G., BROUSTET A., HOERNI B. - Polyglobulie avec splénomégalie secondaire à une toxoplasmose acquise. - Presse méd., 76,13:611-614, 1968
199. MORGANO G. - Problemi diagnostici della toxoplasmosi linfoghiandolare. - Minerva Med., 61:3614-7, 1970

200. MÜNZER M. - Beitrag zur gewerbeärztlichen Begutachtung der Toxoplasmose als Berufskrankheit. - Zbl.Arb.med., 17:208-9, 1967
201. MUTZ I., ZANGGER, FALK W. - Zur Differentialdiagnose maligner Lymphome im Kindesalter: Gleichzeitiges Vorkommen von Morbus Hodgkin und Toxoplasmose. - Wien.Klin.Wschr., 81:917-20, 1969
202. EL NAGGAR B.A. et Coll. - Toxoplasmosis in a Egyptian child with mediastinal lymphadenopathy. - J.Trop. Med.Hyg., 74:82, 1971
203. NICOLLE CH., MANCEAUX L. - Sur une infection à corps de Leishmans (un organisme voisin du gondii). - C.R. Acad.Sc.Paris, 147:763-766, 1908
204. NICOLLE CH., MANCEAUX L. - Sur un protozoaire nouveau du gondii. - C.R. Acad.Sc.Paris, 148:369-372, 1909
205. NICOLAU ST., RAVELLO A. - La réaction de fixation de complément dans le sérum et dans les extraits d'organes d'animaux atteints de toxoplasmose expérimentale. - Bull.Soc.Path.Exot., 30:855-859, 1937
206. NITZULESCU V., GHERMAN I., FELDIOREANU T. - Parazitologia clinica. - Ed.Med., Bucarest, 1964
207. OFFRET C., DESMONTS G., CAMPINCHI R., POULIQUEN Y. - Toxoplasmose oculaire chez l'adolescent et l'adulte. Valeur diagnostique de l'examen de l'humeur aqueuse. - Ann.Ophtal., 22:329, 1962
208. ORG.MOND.SANTE.SER. - Rapport technique no. 384,18, 1968
209. PATON J.P., DICK A., BEVERLEY J.K.A. - Glandular toxoplasmosis. A report of three cases. - Scottish Med. J., 3: 249, 1958
210. PEETOM F., MULDER C. - Some results on an immunochemical analysis of fluorescein conjugated anti-human IgM sera. - J.of Pédiat., 75:1116, 1969
211. PENNOIT H., LAMEIRE N., TOLLENAERE G. - Opflakking van Toxoplasmose door corticosteroidtherapie bij long-sarcoidose. - Nederl.T.Geneesk., 114:1288-91, 1970

212. PESTRE-ALEXANDRE M., NICOLAS J.A., JOUY P. - Toxoplasmose ganglionnaire. A propos de 25 observations.- Bull.Soc.Path.Exot., 61:379-88, 1968
213. FIGUET H., CHRISTOL D., BILSKI-PASQUIER G., BOUSSER J.- La toxoplasmose ganglionnaire acquise de l'adulte. (Analyse de 30 observations et revue de la littérature). - Sem.Hôp.Paris, 42, 28:1251-1261, 1966
214. PINKERTON H., HENDERSON R.G. - Adult toxoplasmosis: a previously unrecognized disease entity simulating the typhus-spotted fever group. - J.Amer.Med.Ass., 116:807-814, 1941
215. PINKERTON H., WEINMAN D. - Toxoplasma infections in man. - Arch.Path., 30:373-392, 1940
216. PIRINGER KUCHINKA A. - Eigenartiger mikroskopischer Befund an exzidierten Lymphknoten. - Verh.Dtsch.Des. Path., tome 36, 351, 1953
217. PIRINGER KUCHINKA A., MARTIN I., THALAMMER O. - Über die vorzüglich cervico-nuchale Lymphadenitis mit kleinscherdiger Epitheloidzellwucherung. - Virchows Arch. Path.Anat., 331:522, 1958
218. PREUSS K. - Toxoplasmose, immer noch problematisch. - Med.Heute, 13-16, 5/1971
219. PUJOL M., FREYMUTH F., MOREL C., LAMY C. - L'étude de la toxoplasmose au C.H.U. de Caen. - Sem.Hôp.Paris, 46:1892-97, 1970
220. QUILICI M., RANQUE P., CAMERLYNCK P. - Etude de la réceptivité d'Arvicantis Hiloticus (Desmaret 1822) vis-à-vis de divers agents pathogènes. - C.R.Soc. Biol., Paris, 163:277-81, 1969
221. REIMER C.B., PHILLIPS D.J., MADDISON S.E., SHORE S.L.- Comparative evaluation of commercial precipitating antisera against human IgM and IgG. - J.Lab.Clin. Med., 76:949, 1970
222. REMINGTON J.S. - Characterization of antibodies to parasites, in "Proceeding of the Special Session" held during the Sixth Meeting of the P.A.H.O. - Advisory Comitee on Medical Research. - Scientific Publication 150. - P.A.H.O., Washington, 50-57, 1967

- 223. REMINGTON J.S. - The present status of the IgM fluorescent antibody technique in the diagnosis of congenital toxoplasmosis. - J.of Ped.Vol.75 n.6., part 2: 1116 - 1124, 1969
- 224. REMINGTON J.S. - Toxoplasmosis: Recent developments.- Ann. Rev.Med., 21:201-18, 1970
- 225. REMINGTON J.S. et Coll. - Acquired Toxoplasmosis infection versus diseases. - Ann.N.Y.Acad.Sci.174:1006-17,1970
- 226. REMINGTON J.S., MILLER M.J. - 19 S and 7 S antitoxoplasma antibodies in the diagnosis of acute congenital and acquired toxoplasmosis. - Proc.Soc.Exp.Biol., 12: 357, 1966
- 227. REMINGTON J.S., MILLER M.J., BROWNLEE I. - IgM antibodies in acute toxoplasmosis: prevalence and significance in acquired cases. - J.Lab.Clin.Med.71:855,1968
- 228. REVOL L., MOREL P. - L'adénogramme des adénopathies inflammatoires bénignes. - J.Méd.Lyon., 904:753, 1957
- 229. RHOMBERG F. - Toxoplasmose der Erwachsenen. - Schweiz.Med. Wschr., 94:533, 1964
- 230. ROUTIER G. - La toxoplasmose ganglionnaire acquise de l'adulte. A propos de 6 observations. - Presse Méd., 70:2325-2328, 1962
- 231. SABIN A.B., EICHENWALD H., FELDMAN H., JACOBS L. - Present status of clinical manifestations of toxoplasmosis in man. - J.A.M.A., 150:1063, 1952
- 232. SABIN A.B., FELDMAN H.A. - Dyes as microchemical indicators of new immunity phenomenon affecting a protozoan parasit (Toxoplasma). - Science, 108:660, 1948
- 233. SAXEN E., SAXEN L., GRONROSS P. - Glandular toxoplasmosis a report on 23 histologically diagnosed cases. - Acta Path.Microbiol.Scand., 44:319,1958
- 234. SCHNEIDER - Toxoplasmose des Nervensystems. - Diagnostik 4:225-228, 1971
- 235. SHEFFIELD H.D., MELTON M.L. - Toxoplasma Gondii: The oocyst, sporozoite, and infection of cultured cells. - Science, 167:892-893, 1970

236. SHEFFIELD H.G., MELTON M.L. - Toxoplasma Gondii: transmission through feces in absence of toxocara cati eggs. - Science, 164:431-432, 1969
237. SHIOIRI-NAKANO K., AOYAMA Y., TSUNEMATSU Y. - Le diagnostic de la toxoplasmose au moyen de la technique d'immunofluorescence. - Rev.de Méd.,8:429-436,1971
238. SIIM J.C. - Acquired toxoplasmosis. Report of 7 cases with strongly positive serologic reactions. - J.A. M.A., 147:1641-1645, 1951
239. SIIM J.C. - The histological picture in lymphnodes in acquired toxoplasmosis. - Schweiz.Path.Bakt., 16: 506-508, 1953
240. SIIM J.C. - L'état actuel de la toxoplasmose acquise humaine. Isolement du parasite du ganglion du tissu musculaire. - Pédiatrie, 11:902,1956
241. SIIM J.C. - Clinical and diagnostic aspect of human acquired toxoplasmosis. In: Human Toxoplasmosis, 1. Vol., Munksgaard Ed., Copenhagen, 1960
242. SINGH B.N., TAYLOR D.E., EYRE K.E. - A case of neurological toxoplasmosis in the adult with focal manifestations. - Aust.Ann.Med.,17:261-4, 1968
243. SIRBU P., FISCHBACH A., ATANASIU M. - Unele consideratii actuale privind "toxoplasmosa si sarcina" in legatura cu 4 cazuri de toxoplasmoza latentă. - Viata med. (Bucarest)14, 14:967-977, 1967
244. SMITH J.M., MC CULLOCH W.F., DAVIS J.R. - A case of toxoplastic lymphadenitis in an adult with a description of biopsied lymphnodes. - Amer.J.of Med.Sc., Vol. 260:184-191, 1970
245. STONE W.B., MANWELL R.D. - Toxoplasmosis in cold-blooded hosts. - J.Protozool., 16:99-102, 1960
246. TERRIS J. - La toxoplasmose et ses conséquences pour l'enfant. - Rev.Prat., 21,18:3077, 1971
247. TERRIS J., MUSSET R. - Enquête sur la toxoplasmose chez 1858 femmes enceintes. - Gyn.Obst.Paris,68,1:25-34, 1966

248. THALHAMMER O. - Toxoplasmosetest bei Krampfleiden. - Dtsch.Med.Wschr., 95:1084, 1970
249. THALHAMMER O. - Difficult and unsolved problems in the diagnosis of toxoplasmosis. In: Human toxoplasmosis, 1. Vol., Munksgaard Ed., Copenhagen, 1960
250. THALHAMMER O. - Die Diagnose der Toxoplasmose. - Wien. Med.Wschr., 108:499, 1958
251. THEOLOGIDES A. - Toxoplasma Gondii infections. - Minn. Med., 53:21-3, 1970
252. TOMASINO R.M. - Considerazioni su 23 osservazioni di Toxoplasmosi Linfoghiandolare acquisita. - Arch.De Vecchi Anat.Path., 52:941-68, 1968
253. Toxoplasmose. - Presse Médicale 77:595, 1969
254. Toxoplasmose de la femme enceinte et prévention de la toxoplasmose congénitale. Colloque. Lyon Médical, 26/27/28/9/69
255. TSUNEMATSU Y., SHIOIRI K., KUSANO N. - Three cases of lymphadenopathies toxoplasmotica with special reference to the application of fluorescent antibody technique for detection of toxoplasma in tissu. - Jap.J.Exp.Med., 34:217-230, 1964
256. UMDENSTOCK R., RAYMOND J. - Toxoplasmose acquise de l'enfant et syndrome d'adénite aigue mésentérique. - Arch.Fr.Pédiat., 16,7:931-33, 1959
257. VAN DER WAAIJ D. - The transmission of Toxoplasmosis before birth. - Trop.Geogr.Med.Amsterdam, 16:327-330, 1964
258. VERDAGUER S., JEANNETON CH. - La forme ganglionnaire de la toxoplasmose acquise de l'adulte jeune. A propos de 7 observations. - J.Méd.de Bordeaux, 1:37, 1966
259. VERGER P., GUILLARD J.M., BOISSEAU M., SERVILLO F. - Toxoplasmose acquise et manifestations méningo-encéphalitiques chez l'enfant. - Pédiatrie, 20,5: 525-531, 1965

260. VERMEIL C., MORIN O., BOUC M. - Contribution à l'étude expérimentale des relations Toxoplasmose-Cancer.- Bull.Soc.Path.Exot., 62:516,1969
261. VIETZKE W.M., GELDERMAN A.H., GRIMLEY P.M., VALSAMIS M.P.- Toxoplasmose compliquant une affection maligne. - Cancer,21,5:816-827,1968
262. WALLACE G.D. - Serologic and epidemiologic observations on toxoplasmosis on three Pacific atolls. - Amer.J. Epidem.,90:103-111, 1969
263. WERNER H. - Über den Nachweis von Toxoplasma Gondii durch den Tierversuch. IV. Experimentelle Untersuchungen mit abgetöteten und geschädigten Trophozoiten. - Z. Trop.Med.Parasit., 19:198-204, 1968
264. WERNER H., EGGER J. - Vergleichende Untersuchungen an Zystenbildenden Toxoplasmenstämmen (Zus.fassung).- Zbl.Bakt.I.Abt.Orig., 206-259,1968
265. WILDFÜHR sen.G. - Zur Frage der Toxoplasmeninfektion und zur Epidemiologie der Toxoplasmen. - Andew.Parasit. 5. Beih.1.:12-19, 1964
266. WISEMAN R.A., COVEL T.W. - Human infection with adult toxocara cati. - Brit.Med.J.3:454-455,1969
267. WOLF A., COWEN D., PAIGE B.H. - Human toxoplasmosis occurrence in infants as an encephalomyelitis. Verification by transmission in animals. - Science,89:226-27,1939
268. WORK K., HUTCHISON W.M. - A new cystic form of toxoplasma gondii. - Acta.Path.Microbiol.Scand.,75:191-192,1969
269. YOSHIKATA M., LENNERT K. - Electron Microscopic Atlas of Lymph Node Cytology and Pathology.- Springer Ed., Berlin-Heidelberg,New York,1969
270. ZAKHARCHUK S.S. - Primenie nepriamykh metodov fliuorescentno-ruiushchikh antitel dlia diagnostiki toksoplasmoza.- Zh.Mikrobiol.,45:143-4, 1968
271. ZARDI O., GABRIELLI G., VENDITTI G. et Coll. - Incidenza dell'infezione toxoplasmica in un campione di soggetti fisicamente selezionati e clinicamente sani.-Nuovo Ann.Ig.Microbiol.,18:482-90,1969
272. ZARDI O., GABRIELLI G., VENDITTI G. et Coll. - Dati sierologici sull'infezione toxoplasmica in alcuni paesi dell'Africa et dell'Asia.-Nuovi Ann.Ig.Microbiol.,18: 491-7,1967

Par délibération en date du 29 Mai 1969, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation, ni improbation.

